LINEE GUIDA PER LA STESURA DEL FASCICOLO TECNICO DI DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE

A Fiorella Frattini

per la sua contagiosa allegria ed entusiasmo

e per la sua volontà e capacità di infondere

nelle persone il desiderio di costruire insieme

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Sicuramente la prima osservazione che si può fare sui dispositivi medici, leggendone la definizione, è la vastità e la diversità di questo genere di prodotti che sono strumenti, apparecchi, software, sostanze o qualsiasi "altro prodotto".

Proprio per la molteplicità dei prodotti inclusi in questa categoria, la Direttiva 93/42/CEE fa parte delle Direttive del cosiddetto Nuovo Approccio, che nasce nel 1985. Esso si differenzia dal cosiddetto vecchio approccio perché la normativa anziché dare indicazioni specifiche sia tecniche che amministrative, enuncia dei "requisiti essenziali" demandando i dettagli tecnici a norme Europee armonizzate.

Nell'ultimo decennio si è venuta a creare una nuova categoria di dispositivi medici che, anche se da sempre contenuta nell'ampia definizione di dispositivo, prima si adattavano ad altre Direttive. Questi prodotti sono i "dispositivi medici a base di sostanze", specifico oggetto della nostra linea guida. In Europa questi dispositivi medici sono detti "dispositivi *borderline*", perché assomigliano per forma e per composizione ad altri prodotti classificati come medicinali, integratori o cosmetici.

Infatti i dispositivi medici sono detti "*borderline*" quando la loro classificazione non è immediatamente riconoscibile. In realtà la definizione di "*borderline*" si applica a questi prodotti finché non se ne caratterizza l'identità come dispositivo medico oppure come qualcosa d'altro.

Come spiegato nel Capitolo I, il dispositivo medico pur all'interno della sua molteplicità, ha delle caratteristiche ben definite: il fine terapeutico e il meccanismo d'azione principale non farmacologico, non immunologico e non metabolico. Entrambi questi elementi devono essere attribuiti ad un prodotto dal fabbricante per poterlo classificare come dispositivo medico.

Soffermandoci sulla definizione di "sostanza" riportata sia nel Regolamento dei cosmetici sia nella Direttiva 2001/83/CE sui medicinali, si nota che l'elemento che contraddistingue la parola sostanza e quindi i dispositivi medici a base di sostanze, è l'aspetto chimico del prodotto. Attenzione però, la definizione stessa di sostanza richiama il termine "materia", e ogni strumento, apparecchio o altro prodotto è costituito di materia. Qualsiasi materia ha nel suo fondamento la sua chimica, ovvero la sua composizione.

Quindi la parola sostanza caratterizza più di altri aspetti i dispositivi medici oggetto della presente linea guida e della definizione "*borderline*".

La Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici ha permesso di progettare, produrre e controllare fino ad oggi materiali e sostanze diverse secondo un approccio applicabile a dispositivi diversi, ma con le medesime garanzie di conformità.

Il dispositivo medico a base di sostanze permette uno sviluppo completo secondo il Nuovo Approccio e in conformità con la direttiva 93/42/CEE e le norme armonizzate ad essa connessa. L'Allegato IV al presente documento riporta un approfondimento sulla loro denominazione e sul loro valore.

Questo documento vuole dare delle indicazioni tecnico-operative per la creazione del Fascicolo Tecnico di un dispositivo medico a base di sostanze ed è stato redatto con l'intento di identificarne i punti principali dello sviluppo, al fine di garantirne l'appropriatezza della classificazione, la sicurezza e le prestazioni.

CAPITOLO I

CARATTERISTICHE E SPECIFICITÀ DEL DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI SOSTANZE

1. PREMESSA

La definizione di dispositivo medico descrive una vastissima gamma di prodotti, di caratteristiche e aspetto diversi. La definizione riportata nel Decreto Legislativo 46/1997, modificato dal Decreto Legislativo 37/2010, di attuazione della Direttiva 93/42/CEE, modificata dalla Direttiva 2007/47/CE, concernente i dispositivi medici (DM) definisce il **dispositivo medico** come:

"qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- controllo del concepimento,

il quale prodotto non eserciti nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processi metabolici, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi. "

Se da una parte la definizione comprende prodotti che includono "strumenti, apparecchi, impianti, software" o "sostanze o altro prodotto", dall'altra tutti i prodotti sono caratterizzati da entrambi i seguenti elementi:

- un fine diagnostico o terapeutico;
- un meccanismo d'azione principale non farmacologico, né immunologico, né metabolico.

Eppure, ancora oggi, appena si vede un prodotto da applicare sulla pelle o su una mucosa o da ingerire o inalare lo si considera più facilmente un medicinale, un cosmetico o un integratore alimentare, anziché un dispositivo medico.

Questa situazione è comprensibile se si ricorda che, fino al 2004, la definizione di medicinale non specificava il meccanismo d'azione proprio del medicinale, ma descriveva il medicinale come qualsiasi sostanza avente proprietà curative. Successivamente la Direttiva 2004/27/CE introdusse nella definizione di medicinale il concetto di meccanismo d'azione farmacologico, immunologico e metabolico.

Il termine "*borderline*" associato a prodotti a base di sostanze indica che non si può immediatamente e intuitivamente sapere se essi siano dei dispositivi medici, oppure siano diversamente classificabili. Per classificarli correttamente è necessario verificare la destinazione d'uso e il meccanismo d'azione rivendicati dal fabbricante.

È importante chiarire che non esiste realmente il dispositivo medico *borderline*. In-

fatti, una volta verificata la rispondenza del prodotto alla definizione di dispositivo medico, questo diventa un dispositivo medico a tutti gli effetti e non può essere più considerato un dispositivo medico *borderline*.

La natura di confine (*borderline*) dei cosiddetti dispositivi medici *borderline* è dovuta a due fattori principali: la forma con cui si presentano (gocce, pomate, compresse ecc.), forma generalmente associata ad altre classi di prodotti, quali medicinali, cosmetici o integratori alimentari e la presenza, nella composizione, di sostanze impiegate nei medicinali, cosmetici e integratori alimentari.

Nell'attribuire il nome di questa classe specifica di dispositivi medici, ovvero dispositivi medici a base di sostanze, si vuole identificare la loro caratteristica principale legata alla presenza di uno o più componenti con funzione principale ed eventualmente accessoria in una formulazione.

Lo scopo di questo Capitolo è descrivere e spiegare il significato di destinazione d'uso e di meccanismo d'azione, necessari per verificare la rispondenza di un prodotto a base di sostanze ad un dispositivo medico.

2. DESTINAZIONE D'USO

Il Decreto Legislativo 46/97 come modificato dal Decreto Legislativo 37/10, di attuazione della Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici (DM), indica con il termine destinazione d'uso (*intended use*) "l'utilizzazione alla quale è destinato il dispositivo secondo le indicazioni fornite dal fabbricante…".

Dalla definizione di dispositivo medico si vede che il prodotto deve svolgere una o più di queste azioni:

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- controllo del concepimento,

salvo l'ultimo punto, si nota che la destinazione d'uso comprende:

- una condizione iniziale patologica dei destinatari, e
- una performance del prodotto atta a diagnosticare, prevenire o attenuare alcuni elementi patologici identificati al punto precedente.

Quindi, la destinazione d'uso indica il fine del prodotto che per un dispositivo medico deve essere di diagnosi o terapia di una patologia.

2.1. Confronto con il medicinale

Sia il dispositivo medico che il medicinale devono esercitare nel o sull'uomo un effetto terapeutico o diagnostico. La differenza principale tra i due prodotti è nel meccanismo d'azione, come vedremo nel paragrafo 3.

2.2. Confronto con il cosmetico

Il cosmetico non può avere finalità terapeutica, il suo fine è di igiene e bellezza, quindi la differenza tra un cosmetico e un dispositivo medico è nella destinazione d'uso del prodotto.

Per esempio: un prodotto cosmetico idratante è diverso per destinazione d'uso da un dispositivo medico che costituisca una crema barriera per la dermatite atopica. Il primo non si può rivolgere specificatamente ad un utilizzatore malato per la cura della sua malattia, mentre, al contrario, il secondo deve rivolgersi proprio a tale utilizzatore al fine di alleviare o prevenire la sua patologia.

2.3. Confronto con l'integratore alimentare

L'integratore alimentare non ha finalità terapeutiche bensì salutistiche, ovvero la sua influenza sui processi fisiologici non è tale da attenuare malattie. Inoltre, seppur in forma predosata, l'integratore alimentare è un alimento. Anche in questo caso integratore e dispositivo medico si differenziano per la destinazione d'uso.

Per esempio: un integratore a base di fibre alimentari, note per la loro utilità nella perdita di peso, è diverso da un dispositivo medico contenente fibre lavorate in maniera specifica, le cui proprietà di rigonfiamento, di assorbimento di lipidi / glucidi e le cui prestazioni siano misurate e specificate. Il primo può presentare la natura dei propri costituenti, il secondo deve rivendicare prestazioni specifiche terapeutiche.

3. MECCANISMO D'AZIONE

L'altro aspetto fondamentale che caratterizza il dispositivo medico è il suo meccanismo d'azione principale, il quale deve essere "non farmacologico, immunologico, metabolico".

Di seguito si spiegano separatamente i termini: 1) meccanismo d'azione, 2) farmacologico immunologico e metabolico (FIM), 3) non farmacologico immunologico e metabolico (nonFIM) 4) principale, 5) accessorio; portando qualche esempio per ogni termine.

3.1. Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di un prodotto si riferisce alla natura dell'interazione che il prodotto ha con le strutture fisiologiche del corpo umano con cui esso viene in contatto.

È importante non confondere il meccanismo d'azione di un prodotto con il suo effetto.

Il meccanismo d'azione di un prodotto è quel processo che caratterizza l'interazione tra prodotto e organismo, mentre l'effetto è l'insieme di risultati osservati come conseguenza dell'azione del prodotto.

Fino ad oggi non si è stati così attenti alla sopracitata distinzione in quanto le tecniche di laboratorio non permettevano una ricerca specifica, come è invece possibile attualmente.

In una pubblicazione del 2012 (Rapporto ISTISAN 12/30) è stata proposta una definizione di meccanismo d'azione che si riporta di seguito:

"La modalità principale diretta attraverso cui una sostanza interagisce con l'organismo vivente quando entra in contatto con il suo sito d'azione, indipendentemente dalla natura e dall'intensità delle reazioni biochimiche messe in atto dall'organismo in risposta a tale interazione.

Tali reazioni infatti costituiscono le conseguenze dell'interazione sull'organismo ovvero il suo effetto e non il meccanismo d'azione di prima istanza della sostanza.".

Il termine "di prima istanza" nella pubblicazione ISTISAN vuole mettere l'accento sul fatto che il meccanismo d'azione è ciò che avviene prima rispetto all'effetto osservato.

3.2. Meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico

Non esiste nessuna definizione legale ufficiale di meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico.

La MEDDEV (medical device guidelines) 2. 1/3 rev.3 dà delle definizioni (in inglese) che vengono messe a fronte delle definizioni sviluppate nel Rapporto ISTISAN del 2012 dall'Istituto Superiore di Sanità nella relativa tabella (Tabella I).

Nel Rapporto ISTISAN è precisato che se l'interazione di una sostanza avviene con un componente biologico (ad esempio un recettore) che determina modifiche dirette e specifiche di una risposta fisiologica, il meccanismo d'azione della sostanza è considerato **farmacologico**.

Si considera che il meccanismo d'azione immunologico e quello metabolico sono due aspetti specifici del meccanismo d'azione farmacologico, in quanto il tipo di interazione tra sostanza e sistema biologico è lo stesso. Se l'interazione porta a conseguenze dirette e specifiche sulla risposta immunitaria, il meccanismo d'azione della sostanza è considerato **immunologico**, nel caso che porti a modifiche dirette e specifiche sul metabolismo cellulare di base, alterando direttamente un processo chimico, il meccanismo d'azione viene considerato **metabolico**."

Tabella I: confronto delle definizioni di meccanismo d'azione, immunologico o metabolico

Tipo di meccanismo d'azione	MEDDEV 2.1/3*	Rapporto ISTISAN 12/30**
Farmacologico	"**Pharmacological means**" is understood as an interaction between the molecules of the substance in question and a cellular constituent, usually referred to as a receptor, which either results in a direct response, or which blocks the response to another agent. Although not a completely reliable criterion, the presence of a dose-response correlation is indicative of a pharmacological effect.	*Meccanismo d'azione farmacologico*: interazione mirata e specifica della sostanza con un componente cellulare transmembrana o intracellulare (recettore o altro componente biologico equiparabile) tale da modificare la funzione fisiologica collegata. (È importante notare che questa definizione comprende anche le due successive che ne costituiscono specifici casi quando è coinvolto il sistema immunitario o un processo metabolico).
Immunologico	"**Immunological means**" is understood as an action in or on the body by stimulation and/or mobilisation of cells and/or products involved in a specific immune reaction.	*Meccanismo d'azione immunologico:* interazione della sostanza con recettori, o altri componenti biologici equiparabili, che porta ad una modifica diretta e specifica di uno o più fattori che regolano la sintesi, la trasformazione, l'attività, la distribuzione e l'eliminazione di sostanze e/o cellule coinvolte nei processi immunitari innati o specifici. Sono esclusi i meccanismi dell'infiammazione, che si collocano nel meccanismo d'azione farmacologico.
Metabolico	"**Metabolic means**" is understood as an action which involves an alteration, including stopping, starting or changing the speed of the normal chemical processes participating in, and available for, normal body function. Note: The fact that a product is, or is not, itself metabolized does not imply that it achieves, or does not achieve, its principal intended action by metabolic means.	*Meccanismo d'azione metabolico*: interazione mirata e specifica della sostanza con un componente biologico direttamente coinvolto nelle reazioni cataboliche o anaboliche responsabili delle funzioni cellulari di base, comuni a tutte le cellule, quali le funzioni di accrescimento, mantenimento e replicazione, tale da modificare l'inizio, la fine o la velocità di queste reazioni, o coinvolto in reazioni di sostanze endogene o esogene finalizzate alla produzione di energia.

* MEDDEV 2.1/3 rev3. Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, ad an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative.

** Rapporto ISTISAN 12/30 – Istituto Superiore di Sanità 2012

È possibile che un componente del dispositivo medico abbia meccanismi d'azione che non partecipano alla prestazione del prodotto. In questo caso tale meccanismo d'azione viene valutato rispetto alla sicurezza del prodotto, in quanto non pertinente alla destinazione d'uso del prodotto.

Per esempio: vi sono dei prodotti contenenti un corticosteroide (triamcinolone) per uso oftalmico che hanno finalità nettamente diverse rispetto all'attività antinfiammatoria che scaturirebbe dal meccanismo d'azione farmacologico e immunologico del corticosteroide (quale l'inibizione della fosfolipasi A2 cellulare). Questo corticosteroide è impiegato da diversi anni nel trattamento di alcune patologie oftalmiche e solo recentemente viene impiegato anche in chirurgia oftalmica per la visualizzazione del corpo vitreo.

In quest'ultimo caso, il prodotto contenente il corticosteroide colora il corpo vitreo con un meccanismo fisico per favorirne la rimozione. Rimane nel vitreo per un periodo molto breve (generalmente non più di 10 minuti). Quindi, anche se tale corticosteroide è un principio attivo presente in prodotti medicinali, in questo caso non esercita un'azione farmacologica pertinente (ovvero l'azione farmacologica esercitata non è né primaria, né accessoria al dispositivo). Il corticosteroide impiegato in vitrectomia, rappresenta soltanto un supporto tecnico alla procedura chirurgica. In definitiva, il prodotto non usa, né vanta l'attività farmacologica del triamcinolone, quindi non è un farmaco. La destinazione d'uso e il meccanismo d'azione di questo prodotto ne supportano la classificazione come dispositivo medico e non secondo la Regola 13[1]. Infatti alcuni di tali prodotti sono di Classe II b.

3.3. Meccanismo d'azione non farmacologico, immunologico o metabolico

A differenza dei sopra menzionati meccanismi d'azione, i meccanismi d'azione non farmacologico, immunologico o metabolico non sono descritti nella MEDDEV 2.1/3.

Nel Rapporto ISTISAN sono riportate le definizioni di meccanismo d'azione chimico e fisico, per segnalare la differenza con il meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico. Queste definizioni si intendono ai fini del meccanismo d'azione di un dispositivo medico.

*"**Meccanismo d'azione chimico:** interazione di una sostanza con altre sostanze presenti nell'organismo in sede extracellulare tale da trasformare le sostanze chimiche iniziali (i reagenti) in sostanze chimiche diverse (i prodotti della reazione), attraverso la formazione di legami diversi tra gli atomi".*

Rispetto al meccanismo d'azione metabolico, quello chimico non coinvolge reazioni intracellulari.

Esempi di meccanismi d'azione chimico sono:

- reazioni acido base;
- reazioni di ossido-riduzione;
- reazioni di chelazione;

ovvero sono reazioni che portano ad una trasformazione delle sostanze reagenti in nuove sostanze.

1 La Regola 13 classifica i dispositivi medici che comportano una azione farmacologica accessoria a quella non farmacologica (vedi oltre)

*"**Meccanismo d'azione fisico:** interazione di una sostanza con altre sostanze presenti nell'organismo in sede extracellulare, tale da comportare solo una trasformazione dell'ambiente/materia circostante.".*

Esempi di meccanismi d'azione fisica sono:

- cambiamenti di stato;
- effetto osmotico (movimento di sostanze attraverso una membrana per una differenza di concentrazione tra i due lati della stessa);
- adsorbimento (ad esempio muco-adesione/effetto barriera), determinato da semplici interazioni elettrostatiche, quali le forze di Van der Waals;
- azioni reologiche (variazione della viscosità ambientale);

ovvero sono reazioni che non comportano alcuna trasformazione delle sostanze reagenti in nuove sostanze.

Nella pratica uno dei meccanismi d'azione più caratteristici dei dispositivi a base di sostanze è la protezione dell'organo bersaglio (gola, naso, occhio, stomaco ecc.), esercitata attraverso l'adesione di una o più sostanze contenute nel dispositivo alle mucose di tale organo.

La Tabella II riporta meccanismi d'azione diversi, farmacologici e non farmacologici che portano allo stesso effetto[2]

Tabella II: meccanismi d'azione diversi possono portare allo stesso effetto terapeutico

Destinazione d'uso (Effetto nel o sull'uomo)	Dispositivo medico (Meccanismo d'azione non-farmacologico)	Medicinale (Meccanismo d'azione farmacologico)
Diminuzione dell'irritazione, dell'infiammazione	Antiossidante	Inibizione della ciclossigenasi
Effetto lassativo	Ritenzione di acqua nell'intestino	Stimolazione diretta della peristalsi
Aumento escrezione dei lipidi alimentari	Sequestro di lipidi nell'intestino	Blocco specifico della lipasi
Effetto antinfiammatorio	Azione antinfiammatoria indiretta dovuta alla riduzione del contatto / attrito tra il tessuto (pelle o mucose) e agenti irritanti (es: azione barriera)	Azione antinfiammatoria diretta dovuta alla inibizione specifica della risposta infiammatoria agli agenti irritanti (es: cortisone)
Controllo della contaminazione microbica.	Riduzione del contatto tra il tessuto (pelle o mucose) e agenti patogeni esterni o interni.	
Modifica del microambiente	Interferenza specifica sulla replicazione microbica (antibiotici farmacologici)	

Per esempio una sostanza che controlla la contaminazione microbica con meccanismo d'azione non farmacologico è una sostanza che per pH, per concentrazione ionica, per l'influenza sulla tensione superficiale dell'ambiente, o per le sue caratteristiche adesive, crea condizioni sfavorevoli all'interazione del microbo con le cellule dell'uomo. Un antibiotico farmacologico, invece, interagisce con il microrganismo,

2 Rapporto ISTISAN 12/30

alterando una specifica reazione fondamentale per la vita e/o la riproduzione del microbo.

I due meccanismi, farmacologico e non farmacologico, possono coesistere. In quel caso è necessario vedere quale dei due meccanismi sia il principale.

3.4. Meccanismo d'azione principale o accessorio

Il meccanismo d'azione principale di un prodotto è il meccanismo responsabile delle sue prestazioni.

Esso è quel meccanismo d'azione:

- necessario e sufficiente al raggiungimento dell'effetto terapeutico rivendicato dal prodotto. In altre parole, se quel meccanismo d'azione non fosse esplicato, il prodotto perderebbe le prestazioni rivendicate.

All'effetto terapeutico del prodotto si può affiancare un altro effetto benefico di supporto.

L'azione di un dispositivo, perché sia accessoria deve:

- migliorare le prestazioni del prodotto,
- ottimizzare la maneggevolezza per l'operatore o per il destinatario, ma non deve essere responsabile dell'effetto terapeutico del dispositivo.

Per esempio

Un bendaggio oculare viscoso contenente una sostanza antibiotica è un esempio di dispositivo che agisce sia mediante un meccanismo di protezione puramente meccanico, sia attraverso un'azione farmacologica accessoria. Infatti, se la destinazione d'uso del prodotto è di proteggere l'occhio, tale protezione è garantita dal bendaggio, anche in assenza di antibiotico.

Nel caso di un dispositivo medico con meccanismo d'azione farmacologico accessorio, le regole di classificazione lo pongono nella Classe III, secondo la Regola 13.

La dimostrazione del carattere accessorio di una eventuale sostanza farmacologica presente in un dispositivo medico è alla base della Regola 13 della Direttiva 93/42/CEE.

La situazione sarebbe diversa se il bendaggio avesse lo scopo di veicolare l'antibiotico nell'occhio. Allora la benda sarebbe un supporto meccanico alla sostanza farmacologica e il prodotto sarebbe un medicinale.

In Allegato I si riportano alcuni approfondimenti relativi a questo Capitolo.

4. CONCLUSIONI

Il fabbricante di un dispositivo medico a base di sostanze può considerare il proprio prodotto un dispositivo medico dopo aver verificato che esso abbia un fine terapeutico che raggiunge con un meccanismo d'azione principale non farmacologico, né immunologico né metabolico. Quando a questo meccanismo d'azione si aggiunge una sostanza avente meccanismo d'azione farmacologico immunologico o metabolico, il fabbricante deve dimostrare che quest'ultima abbia una funzione accessoria.

CAPITOLO II

ELEMENTI DI PROGETTAZIONE E SVILUPPO DEL RAZIONALE DEL DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI SOSTANZE

1. PREMESSA

La progettazione di un dispositivo medico a base di sostanze richiede la selezione delle sostanze idonee e la costante valutazione del rischio/beneficio che queste comportano.

Lo scopo del presente documento è quello di portare l'attenzione sul fatto che ogni componente, soprattutto quando di origine naturale, porta con sé una complessità che richiede un attento studio di ogni suo aspetto chimico e biologico. Per tale ragione, è fondamentale avere sempre chiaro le caratteristiche di ciascun componente e l'obiettivo al quale devono concorrere tutti i componenti nel loro insieme. Tale "orizzonte" è il **razionale del prodotto**.

Come già visto, la definizione di dispositivo medico descrive la natura del dispositivo (strumento, apparecchio, impianto, sostanza), l'ambito del suo impiego (nell'uomo o sull'uomo), il suo scopo (diagnosi, prevenzione, controllo, terapia) e il suo meccanismo d'azione (non deve esercitare la sua azione principale mediante mezzi farmacologici, immunologici, né mediante processo metabolico).

Lo sviluppo formulativo, alla base della progettazione, deve procedere tale che si abbia ben chiari:

- il meccanismo d'azione principale dell'intero prodotto;
- eventuale necessità di meccanismi d'azione accessori;
- la destinazione d'uso del dispositivo;
- le prestazioni richieste al dispositivo;
- le caratteristiche tossicologiche dei componenti;
- la biocompatibilità del prodotto.

Il mancato rispetto di questi prerequisiti porterebbe a progettare e formulare un prodotto che potrebbe non rientrare nella definizione di dispositivo medico.

I componenti verranno scelti tale che essi permettano il raggiungimento delle prestazioni rivendicate (i claim), mantenendo la conformità ai requisiti essenziali e il miglior profilo rischio-beneficio del dispositivo medico.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, abbiamo visto dal Capitolo I che il dispositivo medico deve avere un meccanismo d'azione principale non farmacologico, né immunologico, né metabolico e nel caso in cui questi ultimi siano rivendicati, devono essere necessariamente accessori.

2. SCELTA DEI COMPONENTI IN BASE ALLA DESTINAZIONE D'USO

Il punto di partenza per l'identificazione e la scelta dei componenti funzionali del dispositivo è la destinazione d'uso, ovvero "a chi serve il prodotto, come e quando".

Essa si correla alla patologia dell'utilizzatore finale e ad eventuali esigenze di popolazioni speciali quali bambini, anziani, persone non autosufficienti, persone con più patologie, soggetti allergici ecc. Essa può influenzare anche la durata della terapia e la frequenza di applicazione, quindi il tempo in cui il paziente rimane esposto al dispositivo.

La destinazione d'uso è tra i principali fattori responsabili della classificazione di un dispositivo medico.

In base alla destinazione d'uso il fabbricante stabilisce le prestazioni del prodotto, ovvero le funzioni necessarie per raggiungere il fine terapeutico. Si ricorda che le prestazioni di un dispositivo medico non dipendono da una unica sostanza, ma dall'insieme di sostanze nella formulazione.

Per esempio, **un cerotto** che deve garantire la resistenza all'acqua avrà componenti aggiuntivi rispetto ad un cerotto non impermeabile.

Le caratteristiche chimiche e chimico-fisiche dei singoli componenti si riflettono sulle proprietà finali che il dispositivo deve avere; di conseguenza ogni componente deve essere scelto accuratamente tenendo conto delle specifiche esigenze del dispositivo medico. Alcuni esempi di tali caratteristiche possono essere la struttura chimica, il peso molecolare, il comportamento in ambiente acido o alcalino. Tali elementi sono influenti in ogni tipo di dispositivo medico, ma a maggior ragione, devono essere considerati per un dispositivo medico a base di sostanze.

3. SCELTA DEI COMPONENTI IN BASE ALLE PRESTAZIONI

Le prestazioni di un dispositivo sono le caratteristiche desiderate perché il prodotto apporti dei benefici. Le sostanze sono scelte in modo tale da garantire le prestazioni del prodotto nelle condizioni d'uso e per il tempo previsto.

Nella valutazione delle prestazioni, si possono eseguire delle prove con quantità e combinazioni diverse di sostanze, per verificare l'interazione di tutti i componenti tra di loro e con il corpo umano.

Riprendiamo l'esempio fatto nel Capitolo I sulla differenza tra una crema dispositivo medico protettiva per la dermatite atopica e una crema idratante cosmetica.

La **crema** che deve proteggere una pelle patologicamente secca e irritabile (come nella dermatite atopica) dalla disidratazione e dal contatto con agenti esterni dovrà avere componenti con l'effetto protettivo rivendicato ed essere, per esempio, più resistente al lavaggio rispetto ai componenti di una crema cosmetica che, per quanto idratante, non deve garantire prestazioni terapeutiche.

Di seguito si riportano due sostanze che si presentano sul mercato con caratteristiche e prestazioni diverse a seconda della destinazione d'uso.

L'**acido ialuronico** è un mucopolisaccaride appartenente al gruppo dei glicosamminoglicani (GAG) formato da una catena lineare costituita da unità disaccaridiche di N-acetilglucosammina ed acido glucuronico. Questa struttura chimica conferisce

all'acido ialuronico numerosissime proprietà che lo rendono particolarmente utile sia in campo medico, nei dispositivi medici e nei farmaci, sia in campo estetico.

A seconda della destinazione d'uso prescelta, l'acido ialuronico dovrà avere certe caratteristiche, potrà avere diversi meccanismi d'azione e diverse criticità. L'acido ialuronico possiede caratteristiche filmogene e viscoelastiche correlate, ad esempio, al peso molecolare e ad una eventuale modifica della struttura d'origine.

Un altro esempio è costituito dal **chitosano**. Questa sostanza è utilizzata nell'industria farmaceutica, in applicazioni di biomedicina, nell'industria tessile e alimentare. È un polisaccaride naturale non tossico e biodegradabile. Con il termine di chitosano si identificano un insieme di polimeri poliamminici che differiscono per il peso molecolare, la viscosità e il grado di deacetilazione.

Le caratteristiche dei componenti possono dipendere anche dal metodo di produzione, aspetto che riguarda solitamente più la sicurezza che le prestazioni che verranno considerate nel paragrafo seguente.

4. SCELTA DEI COMPONENTI IN BASE ALLE CARATTERISTICHE TOSSICOLOGICHE

I requisiti generali di un dispositivo secondo l'Allegato I del Decreto Legislativo 46/97, come modificato dal Decreto Legislativo 37/10, richiedono che un dispositivo medico, se viene utilizzato alle condizioni e per gli usi previsti, non comprometta lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti ed eventualmente di terze persone, che i rischi associati all'uso siano accettabili rispetto ai benefici apportati al paziente e che il rapporto rischi/benefici risulti favorevole all'uso del dispositivo. In altre parole, ogni componente e l'insieme dei componenti all'interno della formulazione non possono costituire un pericolo per la salute dell'utilizzatore che vada oltre la sua condizione patologica.

La sicurezza del dispositivo si identifica sia con la sicurezza di ciascun componente, sia con quella dell'insieme dei componenti e la valutazione di biocompatibilità deve considerare la tollerabilità di ogni singolo costituente ed analizzare la tollerabilità del dispositivo medico nel suo complesso.

I principali aspetti da considerare nella valutazione della sicurezza di un dispositivo sono:

a) **la natura del prodotto (tossicità intrinseca)**, ovvero la sua biocompatibilità. Partendo da ricerche bibliografiche riguardanti la tossicità di ciascun componente ed, eventualmente, di dispositivi medici a base di sostanze analoghe, la regolamentazione predispone specifiche norme tecniche armonizzate per la conduzione di tests di valutazione biologica del dispositivo. Tra queste il gruppo delle norme tecniche della Serie 10993, le cui parti propongono test di tollerabilità, citotossicità, reazioni allergiche fino alla valutazione delle sostanze di degradazione per alcuni materiali;

b) **la tossicità che può derivare dal tempo e dal sito di contatto** tra corpo umano e dispositivo. Il tempo di contatto rappresenta uno dei punti fondamentali per la determinazione della classe del dispositivo;

c) **la presenza di sostanze estranee all'interno dei componenti**, quali solventi, impurezze, pirogeni, pesticidi, e altri contaminanti. Per questo aspetto il processo produttrivo del componente può essere determinante.

Spetta al fabbricante, in base al rapporto rischio/beneficio, stabilire le specifiche del prodotto perché soddisfi i Requisiti Essenziali;

d) l'origine dei componenti: composti di origine animale richiedono specifiche valutazioni di sicurezza, in particolare quando l'animale può essere veicolo di BSE/TSE. Particolare attenzione va posta proprio all'origine di queste sostanze; in quel caso il dispositivo apparterrebbe alla classe più elevata. Secondo la Regola 17 della Direttiva di riferimento, infatti, ricadono nella Classe III tutti i dispositivi medici fabbricati utilizzando tessuti animali o loro derivati resi non vitali.
   Per orientarsi correttamente, il fabbricante deve fare riferimento alla Direttiva 2003/32/CE recepita in Italia con il Decreto Legislativo 6 aprile 2005, n. 67 oltre che alla norma tecnica armonizzata EN ISO 22442-2:2008 *Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati*, secondo la quale si intendono composti animali tutte le sostanze e i loro derivati ottenuti dai vertebrati e dagli invertebrati, ivi compresi gli artropodi, i nematodi e gli anellidi.
   Per tornare agli esempi sopra citati, un dispositivo medico a base di chitosano derivato dalle pareti cellulari dei funghi, potrebbe quindi essere classificato sulla base della destinazione d'uso e del tempo di contatto con una classe di rischio inferiore alla Classe III, mentre lo stesso dispositivo formulato con chitosano ottenuto per deacilazione della chitina dei crostacei ricadrebbe inevitabilmente in quest'ultima classe di rischio. Analogamente, le stesse considerazioni possono essere fatte per l'acido ialuronico di derivazione animale (dalle creste di gallo) o fermentativa;

e) **contaminazioni microbiche**: in fase di sviluppo formulativo si dovranno mettere in atto tutte le soluzioni idonee a garantire i limiti di accettabilità di contaminazioni microbiche, con l'utilizzo di conservanti idonei, con adeguate condizioni di produzione e, se del caso, con processi di sterilizzazione;

f) **garanzie di affidabilità e prestazioni del prodotto nel tempo**: tra i requisiti essenziali generali, certamente impatta sulla progettazione l'**inalterabilità del dispositivo** che dovrà essere garantita durante il periodo di validità del prodotto prima dell'apertura (la stabilità "sullo scaffale" ovvero "shelf life"), durante il trasporto e l'immagazzinamento lungo tutta la catena di distribuzione dello stesso e fino all'utilizzatore finale, incluso il periodo durante l'utilizzo per alcuni dispositivi medici. Si dovrà tener conto quindi della compatibilità del dispositivo medico con il contenitore primario, delle eventuali interazioni dei componenti con il contenitore e si dovrà valutare la stabilità del prodotto;

g) **informazioni fornite con il prodotto**: le informazioni che accompagnano il dispositivo (Istruzioni per l'Uso) costituiscono, se del caso, un requisito essenziale per il suo corretto utilizzo. Tali informazioni hanno lo scopo di trasmettere all'utilizzatore la destinazione d'uso del dispositivo, tutti gli aspetti relativi al suo corretto e sicuro utilizzo e conservazione, che ne garantiscono l'affidabilità e la sicurezza nel tempo. Le informazioni che il fabbricante deve fornire nelle istruzioni per l'uso e sull'etichettatura sono riportate in Allegato II.

Riassumendo, il fabbricante di dispositivi medici a base di sostanze dovrà definire, a partire dalla fase iniziale della progettazione, le caratteristiche dei singoli componenti e del dispositivo medico e garantire la conformità dello stesso a quanto richiesto dalla Direttiva 93/42/CEE e successive modifiche.

5. CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI

La classificazione dei dispositivi medici è strettamente correlata ai rischi insiti nell'uso del dispositivo stesso ed ai benefici che possono scaturire dal suo impiego. Tale delicato bilancio che è frutto di un intero processo, il processo di valutazione dei rischi e, successivamente, di gestione dei rischi, si impone come discriminante al momento della ideazione del dispositivo stesso.

La valutazione è ampiamente trattata al Capitolo IV del presente documento.

Le regole di classificazione riportate nell'Allegato IX del Decreto Legislativo 46/1997, attribuiscono classi di rischio crescenti a seconda dei pericoli cui viene esposto il paziente destinatario del dispositivo medico. I pericoli sono associati alle modalità d'uso e al sito d'azione del dispositivo, e quindi al suo carattere più o meno invasivo, alla durata del contatto con l'organo bersaglio, alla natura del sito bersaglio (ad esempio il sistema nervoso centrale, la pelle integra o lesa, mucosa) ed all'erogazione di energia.

La classificazione dei dispositivi medici a base di sostanze seguono le normali regole elencate nell'Allegato IX.

Il primo elemento da considerare è l'invasività del dispositivo. I dispositivi si suddividono in **non invasivi**, se non penetrano in alcun orifizio o parte del corpo, né attraverso un orifizio né attraverso la cute, e **invasivi**, che sono invece quelli destinati a penetrare anche solo parzialmente nel corpo, tramite un orifizio o una superficie corporea. Anche senza l'applicazione di norme specifiche o di sottili tecniche di analisi di rischio, la differenza di circostanze pericolose a cui il paziente viene sottoposto è evidente.

Un'ulteriore approfondimento per ottenere una corretta classificazione dei dispositivi invasivi determina l'individuazione di:

- dispositivi invasivi che penetrano attraverso gli orifizi del corpo;
- dispositivi invasivi di tipo chirurgico che penetrano attraverso la superficie corporea sia nel contesto di un intervento chirurgico che al di fuori di esso;
- dispositivi impiantabili destinati a essere impiantati totalmente nel corpo umano mediante un intervento chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento.

È considerato dispositivo impiantabile anche quello introdotto parzialmente nel corpo umano mediante intervento chirurgico e destinato a rimanere in sede dopo l'intervento per un periodo di almeno trenta giorni.

Il secondo elemento da considerare per la classificazione di un dispositivo è la durata dell'esposizione. Nel merito, la normativa di riferimento indica tre diversi livelli di rischio in base al tempo di esposizione (inteso come periodo continuativo) in seguito ad applicazione o somministrazione di un dispositivo medico:

a) utilizzo temporaneo: se il tempo di contatto continuo previsto è inferiore a 60 minuti;

b) utilizzo a breve termine: se il tempo di contatto continuo previsto non è superiore a 30 giorni;

c) utilizzo a lungo termine: se il tempo di contatto continuo previsto è superiore a 30 giorni.

Infatti le classi di rischio previste dalla Direttiva si definiscono sulla base della durata del contatto in: 1) limitato, inferiore alle 24 ore, 2) prolungato, tra 24 ore e 30 giorni, 3) permanente, se supera i 30 giorni.

Pertanto la classificazione dei dispositivi medici è in funzione della loro complessità e del potenziale rischio per il paziente, che aumenta con l'aumentare del tempo di esposizione al dispositivo medico, e si esprime nelle seguenti classi di rischio:

- **Classe I**: dispositivi meno critici, a basso rischio, non attivi e non invasivi. All'interno della Classe I sono individuabili due sottoclassi: la Classe I sterile, cioè i dispositivi medici forniti in stato sterile, e la Classe I m, cioè quelli che svolgono una funzione di misura;
- **Classe II a**: dispositivi a rischio medio, quali alcuni dispositivi non attivi (invasivi e non) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera non pericolosa;
- **Classe II b**: dispositivi a rischio medio/alto, quali alcuni dispositivi non attivi (specie invasivi) e dispositivi attivi che interagiscono con il corpo in maniera pericolosa;
- **Classe III**: dispositivi ad alto rischio, quali gran parte di quelli impiantabili, quelli contenenti farmaci o derivati animali e alcuni dispositivi medici che agiscono sulle funzioni di organi vitali.

In quest'ultima classe vengono inclusi i dispositivi medici contenenti un farmaco con azione accessoria a quella del dispositivo. Essi ricadono nella Regola 13 indipendentemente dalla tipologia del medicinale, dal suo meccanismo d'azione, dalle sue caratteristiche farmacocinetiche o dalla sua tossicità. In questo caso, l'autorità competente per i farmaci si esprime sulla qualità, sulla sicurezza e sull'utilità della sostanza medicinale inglobata nel dispositivo medico. Tale valutazione si deve limitare alla sostanza farmacologicamente attiva. La valutazione generale delle prestazioni del dispositivo dovrà essere effettuata dall'Organismo Notificato, garantendo la realizzazione dei *claims* vantati nella destinazione d'uso del prodotto.

Generalmente, i dispositivi medici a base di sostanze seguono le seguenti regole:

- Regola 1 se sono non invasivi e vengono a contatto con pelle integra.
- Regola 4 se sono non invasivi e vengono a contatto con pelle lesa.
- Regola 5 se sono invasivi.
- Regola 13 se contengono una sostanza con meccanismo d'azione accessorio farmacologico, immunologico o metabolico.
- Regola 17 se contengono derivati di tessuti animali.

Come si è detto, all'interno di alcune di queste regole, la classe di rischio varia a seconda del tempo di esposizione al dispositivo medico e del grado di invasività.

L'Allegato III riporta le regole di classificazione come da Allegato IX del Decreto Legislativo 46/1997 e successivi aggiornamenti.

6. CONCLUSIONI

La progettazione e lo sviluppo di un dispositivo medico a base di sostanze prende in esame le caratteristiche e proprietà del dispositivo medico nella sua interezza, ma deve prendere anche in considerazione ogni suo componente in funzione del ruolo che esso ha nelle prestazioni e sicurezza del dispositivo medico. I requisiti essenziali sono la guida per tale processo.

CAPITOLO III

REQUISITI E QUALIFICHE DEI FORNITORI DI COMPONENTI, MATERIALI E PRODOTTI FINITI

1. PREMESSA

Tutti i dispositivi medici vengono sottoposti a procedure di fabbricazione e controllo costantemente adeguate al progresso scientifico, tecnologico e normativo. Pertanto la scelta di fornitori idonei, sia di componenti e materiali di partenza che di un prodotto finito, assume un ruolo chiave a garanzia della qualità del prodotto. Il processo di qualifica di un fornitore di materie prime o di un prodotto finito è rigoroso e accurato.

I requisiti essenziali di un dispositivo sono: qualità, sicurezza e prestazioni, da cui conseguono i benefici e i rischi legati all'uso del prodotto. Il requisito di qualità riveste un ruolo cardine perché rappresenta la garanzia che le caratteristiche, evidenziate sul prototipo da adeguata valutazione preclinica e clinica, si mantengano inalterate nel prodotto destinato al commercio.

I fornitori devono garantire materie prime o prodotti finiti conformi a requisiti specifici indicati dal fabbricante e devono impegnarsi a comunicarne al fabbricante ogni modifica, la quale verrà valutata dal fabbricante rispetto all'eventuale variazione dei rischi e benefici che comporta sul prodotto.

I criteri e gli strumenti utilizzati per l'identificazione e la qualifica di un fornitore sono applicabili a tutte le classi di dispositivi medici.

2. PROCESSO DI QUALIFICA E MONITORAGGIO DI UN FORNITORE

2.1. Definizione degli strumenti di qualifica e dei requisiti del sistema di qualità dei fornitori di componenti o materiali di partenza o di un prodotto finito

Il fabbricante ha a disposizione una serie di norme armonizzate e riconosciute a livello internazionale e deve essere sua cura confrontare i componenti del proprio dispositivo, oltre che il prodotto finito, con le norme più adeguate.

Come già visto, il dispositivo medico può contenere una sostanza con attività farmacologica, immunologica o metabolica con funzione accessoria. In questo caso un'Agenzia del Farmaco deve dare parere scientifico sulla qualità, sicurezza e utilità della sostanza farmacologica incorporata. Tale parere si aggiunge al giudizio di idoneità alla certificazione dell'Organismo Notificato.

L'Organismo Notificato tiene in debita considerazione il parere dell'Autorità Competente prescelta per stabilire l'idoneità alla marcatura CE del dispositivo.

Di seguito si fornisce un elenco esemplificativo e non esaustivo di alcune norme o linee guida riconosciute a livello internazionale che il fabbricante può prendere in considerazione per qualificare i propri fornitori di materie prime, materiali, o di un produttore terzista. Il subfornitore deve essere qualificato a seconda della tipologia di fornitura.

- **ICH** (international conference on harmonisation) **Q7A** Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients
- **ICH Q1E** Evaluation of stability Data
- **Eudralex, Vol 4 Part II**: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials;
- **Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219**, Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive Direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonchè della Direttiva 2003/94/CE – Titolo IV;
- **Linee Guida IPEC** (International Pharmaceutical Excipients Council) e **PQG** (Pharmaceutical Quality Group)
- **UNI EN ISO 14971**: Dispositivi Medici. Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici
- **UNI EN ISO 15378**: Materiali di imballaggio primario per prodotti medicinali - Requisiti particolari per l'applicazione della ISO 9001:2008, con riferimento alle Pratiche di Buona Fabbricazione (GMP)
- **UNI EN ISO 13485**: Dispositivi medici. Sistemi di gestione della qualità. Requisiti per scopi regolamentari
- **UNI EN ISO 22716**: Cosmetici, pratiche di Buona Fabbricazione (GMP) – Linee guida sulle pratiche di buona fabbricazione
- **Decreto Ministeriale del 9 luglio 1987 n. 328**: Criteri di massima in ordine all'idoneità dei locali e delle attrezzature delle officine di produzione dei cosmetici.
- **Regolamento CE 852/2004 del 29 Aprile 2004**: sull'igiene dei prodotti alimentari.
- **Decreto Legislativo 155/97**: Introduzione del Manuale HACCP (hazard analysis And critical control points).

Le suddette norme danno indicazioni in merito ai requisiti dei seguenti aspetti del Sistema di Qualità del fornitore:

- personale e igiene;
- locali e infrastrutture;
- attrezzature di processo;
- documentazione e registrazioni;
- gestione dei materiali;
- produzione e controlli;
- imballaggio ed etichettatura;
- magazzino e processo di distribuzione;
- laboratori, magazzini, uffici;
- convalida di processo produttivo;
- gestione dei change;
- registro carico-scarico, gestione degli scarti;
- pianificazione della produzione, gestione dei reclami e dei recall.

Non meno stringenti sono i requisiti normativi specifici che devono essere presi in considerazione quando ci si rivolge ad un terzista per processi critici quali, per esempio, ripartizioni, in particolare se pressurizzate, sterilizzazioni terminali me-

diante irraggiamento o gas, convalide di packaging o di parti del processo produttivo. In questi casi, i suddetti strumenti normativi andranno ad aggiungersi alle specifiche norme tecniche che regolano il processo considerato.

2.2. Criteri di qualifica e monitoraggio dei fornitori di componenti o materiali di partenza o di un prodotto finito

I fornitori di materie prime, materiali e prodotti vengono generalmente valutati in funzione della rilevanza e criticità, ai fini della qualità del prodotto fornito.

I parametri di approvazione iniziale di un fornitore dovrebbero comprendere:

- qualità del prodotto fornito (in base alle specifiche del prodotto concordate con il fabbricante del dispositivo medico);
- disponibilità ed assistenza;
- documentazione disponibile sulla sostanza fornita;
- certificazioni/autorizzazioni in essere (ISO 9001; ISO 13485, UNI 15378, certificazione EU GMP);
- risultati audit;
- verifica della stabilità finanziaria.

Sulla base dell'esito dei parametri sopraindicati, i nuovi fornitori potranno essere classificati come fornitori qualificati a pieno titolo o con riserva.

In caso il fornitore sia qualificato con riserva, deve essere tenuto sotto controllo attraverso audit mirati e, dopo un certo periodo, a seconda delle sue prestazioni, può diventare qualificato. Tutti i nuovi fornitori dovrebbero essere qualificati con riserva e successivamente confermati.

Per quanto riguarda l'approvazione dei terzisti ("Contract Manufacturer"), è buona norma che l'officina venga subordinata ad una verifica ispettiva del fabbricante del dispositivo. La visita ispettiva deve essere finalizzata a verificare l'adeguatezza di tutto il processo produttivo, con particolare attenzione all'organizzazione, al know-how, alle attrezzature, alle procedure di verifica della qualità dei prodotti, all'applicazione delle norme di sicurezza (per es. tutela dell'ambiente), all'aggiornamento documentale e alle certificazioni o marcature (nel caso di dispositivi medici OBL-*own brand labeler*) del fornitore.

L'elenco dei fornitori di componenti, materiali o prodotti finiti deve essere periodicamente aggiornato, previa valutazione delle prestazioni del fornitore, delle non conformità riscontrate, degli esiti di eventuali verifiche ispettive e di ogni altra informazione o segnalazione. I criteri consigliati di valutazione periodica dei fornitori sono:

- conformità del prodotto fornito;
- qualità del prodotto fornito;
- affidabilità;
- prezzo della merce;
- puntualità delle consegne;
- servizi garantiti (disponibilità, competenze tecniche, velocità nelle risposte).

Esclusioni dall'elenco dei fornitori possono avvenire per gravi e ripetute non conformità.

È consigliabile, se non necessario (per esempio la fornitura di una sostanza medicinale o di un prodotto finito), che tutte le condizioni e le responsabilità inerenti la fornitura di componenti, materiali di partenza o prodotto finito siano formalizzati in un Capitolato Tecnico concordato tra il fabbricante ed il Fornitore.

3. CONCLUSIONI

Il fabbricante responsabile di dispositivi medici ha l'obbligo di valutare, qualificare e monitorare i fornitori delle materie prime (componenti e materiali di partenza), nonché un eventuale produttore terzista del dispositivo medico, allo scopo di garantire la qualità del dispositivo medico che mette in commercio. Le caratteristiche di qualità possono influenzare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo ed avere pertanto un impatto sui rischi e i benefici associati al suo impiego.

I fornitori e produttori terzisti ritenuti idonei, soddisfano le caratteristiche e le specifiche richieste dal fabbricante.

Le norme di riferimento sono molte, la scelta delle norme più idonee dipende dalla natura della sostanza e dal suo ruolo all'interno del dispositivo. La Direttiva 93/42/CEE e successive modifiche e integrazioni presuppone la conformità quando si applica una norma consolidata.

La qualifica iniziale dei fornitori e produttori terzisti è pertanto una fase determinante nel percorso di sviluppo di un dispositivo. Non solo, il monitoraggio costante sulla qualità delle materie prime e del prodotto finito è necessario al fabbricante per poter garantire nel tempo prestazioni soddisfacenti e sicure del dispositivo medico.

CAPITOLO IV

GESTIONE DEI RISCHI DEI DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE

1. PREMESSA

Il *Risk Management*, è un processo da applicare ad ogni fase del ciclo di vita di un dispositivo medico al fine di individuare, valutare, controllare e ridurre i rischi associati all'impiego del prodotto. I rischi da sottoporre ad esame sono quelli a cui vengono esposti:

- l'utilizzatore/paziente,
- l'eventuale operatore (se necessario per l'impiego del dispositivo medico),
- altre persone differenti dall'utilizzatore/paziente (per es. addetti alla produzione),
- le apparecchiature,
- l'ambiente.

La norma EN ISO 14971 è il riferimento normativo per i fabbricanti ai fini della messa in opera delle attività di gestione dei rischi associati all'impiego di un dispositivo medico.

Nell'ambito dei dispositivi medici a base di sostanze, risulta opportuno un confronto con l'approccio alla gestione dei rischi utilizzato per altre tipologie di prodotti differenti dai dispositivi medici quali medicinali, cosmetici o integratori alimentari. Tale confronto è volto ad individuare le similitudini, ma soprattutto, eventuali differenze che possono essere spunto di approfondimento per individuare aree di miglioramento nella conduzione della gestione dei rischi di un dispositivo medico a base di sostanze

È bene precisare tuttavia che, dal momento in cui la classificazione del prodotto viene definita come "dispositivo medico", <u>il riferimento da seguire per la gestione dei rischi è lo standard EN ISO 14971</u>.

2. LA GESTIONE DEI RISCHI O "RISK MANAGEMENT"

La norma di riferimento per l'applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici è la EN ISO 14971, secondo cui le attività alla base del risk management sono:

- pianificazione del rischio (*risk management plan*)
- analisi del rischio (*risk analysis*)
- valutazione del rischio (*risk evaluation*)
- controllo del rischio (*risk control*)
- valutazione del rischio residuo (*risk reduction*)
- accettabilità del rischio (*risk acceptance*)
- risultati della valutazione del rischio (*output/result of the Quality Risk Management Process*)

- raccolta delle informazioni di produzione e post-produzione (per es. informazioni di ritorno dal mercato) e rivalutazione del rischio (*risk review*).

L'impiego di un dispositivo medico a base di sostanze è associato ad una componente di rischio, ad esempio:

- incompatibilità individuale con uno o più componenti del prodotto (allergia, intolleranza) nonostante una composizione non irritante o sensibilizzante;
- degradazione del prodotto;
- errata somministrazione (gocce nasali somministrate nell'occhio);
- reazioni ai componenti.

Il fabbricante effettua il *risk management plan* per individuare i rischi presentati da un dispositivo medico e per individuare i modi e i mezzi per ridurli, avendo come obiettivo l'accettabilità del rapporto rischio/beneficio del dispositivo medico.

Le caratteristiche di un dispositivo medico a base di sostanze (ad esempio la composizione quali-quantitativa, i tempi di contatto con il paziente, la biocompatibilità, l'eventuale sterilità, la shelf-life) e la sua destinazione d'uso sono tra gli elementi principali da sottoporre all'analisi dei rischi poiché influenzano le prestazioni e la sicurezza del prodotto e la sua stessa classificazione. Vanno altresì identificati gli utilizzatori/pazienti del dispositivo medico, le modalità d'uso del dispositivo medico e la possibilità di un uso non corretto del dispositivo medico.

Il *risk assessment* deve valutare anche i rischi introdotti dai fornitori di materie prime e/o dai prodotti/servizi forniti dalle officine terziste.

Nel *risk analysis* vanno identificati i pericoli conosciuti e prevedibili associati all'uso del dispositivo sia in condizioni normali che di malfunzionamento, avvalendosi dell'esperienza di tutte le funzioni coinvolte nella progettazione e produzione del prodotto, delle prove svolte sul dispositivo medico, dell'esperienza del mercato e di quella relativa a dispositivi equivalenti, della letteratura clinica e delle pubblicazioni scientifiche, del parere di esperti e dei rapporti di sorveglianza del mercato sul dispositivo medico.

Alcune fonti di pericolo possono essere determinate da errori di progettazione del prodotto, da un utilizzo non corretto, da difetti di produzione, da controlli non appropriati della biocompatibilità, da istruzioni per l'uso non adeguate e/o incomplete, da una valutazione del "fattore umano" non adeguata.

Si possono verificare delle sequenze di eventi e circostanze scatenanti che influenzano la probabilità che si verifichi una situazione pericolosa o che una situazione pericolosa porti ad un danno.

Alcuni esempi

- biocompatibilità dei materiali per incompleta esecuzione dei test: la mancata o errata conduzione di un test può non rendere noti pericoli legati a materie prime che potrebbero risultare non tollerati.
- mancata sterilizzazione di un prodotto che deve essere rilasciato sterile o errore nel processo di sterilizzazione non identificato dai sistemi di controllo può risultare in rischi di infezione;
- inadeguate o insufficienti indicazioni sulle condizioni di trasporto/immagazzinamento può risultare in una degradazione o una degradazione precoce del prodotto con rischio di inefficacia e/o intolleranza.

Il fabbricante ha la responsabilità di verificare ogni possibile causa di un determinato rischio ed il conseguente danno.

Dopo aver identificato ogni possibile rischio, si deve procedere per ciascuno a stimare la probabilità che si verifichi l'evento/circostanza di pericolo e la severità del relativo danno (*risk estimation*).

La stima del rischio è diversa per ogni situazione di pericolo e il medesimo pericolo si può verificare in situazioni diverse.

La probabilità e la gravità devono essere analizzate separatamente.

La norma non impone al fabbricante metodi specifici per la stima del rischio, ma ne fornisce alcuni esempi. Ad esempio, per la valutazione e l'identificazione dell'accettabilità del rischio (*risk evaluation*) ci si può avvalere della matrice semiquantitativa, per cui si rimanda al punto 3 del presente Capitolo.

Il massimo rischio accettabile deve essere opportunamente riportato, per esempio, nel *risk management plan* e nella SOP (*standard operating procedures*) sulla gestione del rischio.

I criteri di accettabilità del rischio si basano:

- su elementi di progettazione (per esempio origine dei componenti, biocompatibilità dei singoli componenti e del dispositivo, possibili interazioni tra i componenti, compatibilità del dispositivo con il materiale di confezionamento, completezza e leggibilità delle istruzioni per l'uso, ecc.);
- sulla valutazione dello stato dell'arte dei dispositivi medici equivalenti presenti sul mercato (se disponibili);
- sull'esperienza con il prodotto (se disponibile), inclusi dati da indagini cliniche;
- sulla pratica corrente per il dispositivo in oggetto;
- su risultati di ricerche scientifiche riconosciute o nuove tecnologie.

Nella fase di controllo del rischio (*risk control*), si definiscono le misure di riduzione del pericolo o di mitigazione delle cause delle situazioni di pericolo, oppure si introducono le misure protettive nel caso che un pericolo si verifichi.

Alcuni possibili metodi di controllo del rischio riguardano, per esempio: modifiche progettuali, aggiunta di avvertenze nel labelling, organizzazione di sessioni di training (qualora il dispositivo venga somministrato da operatori sanitari), controlli *in-process* e sul prodotto finito, trasporto e immagazzinamento in condizioni controllate.

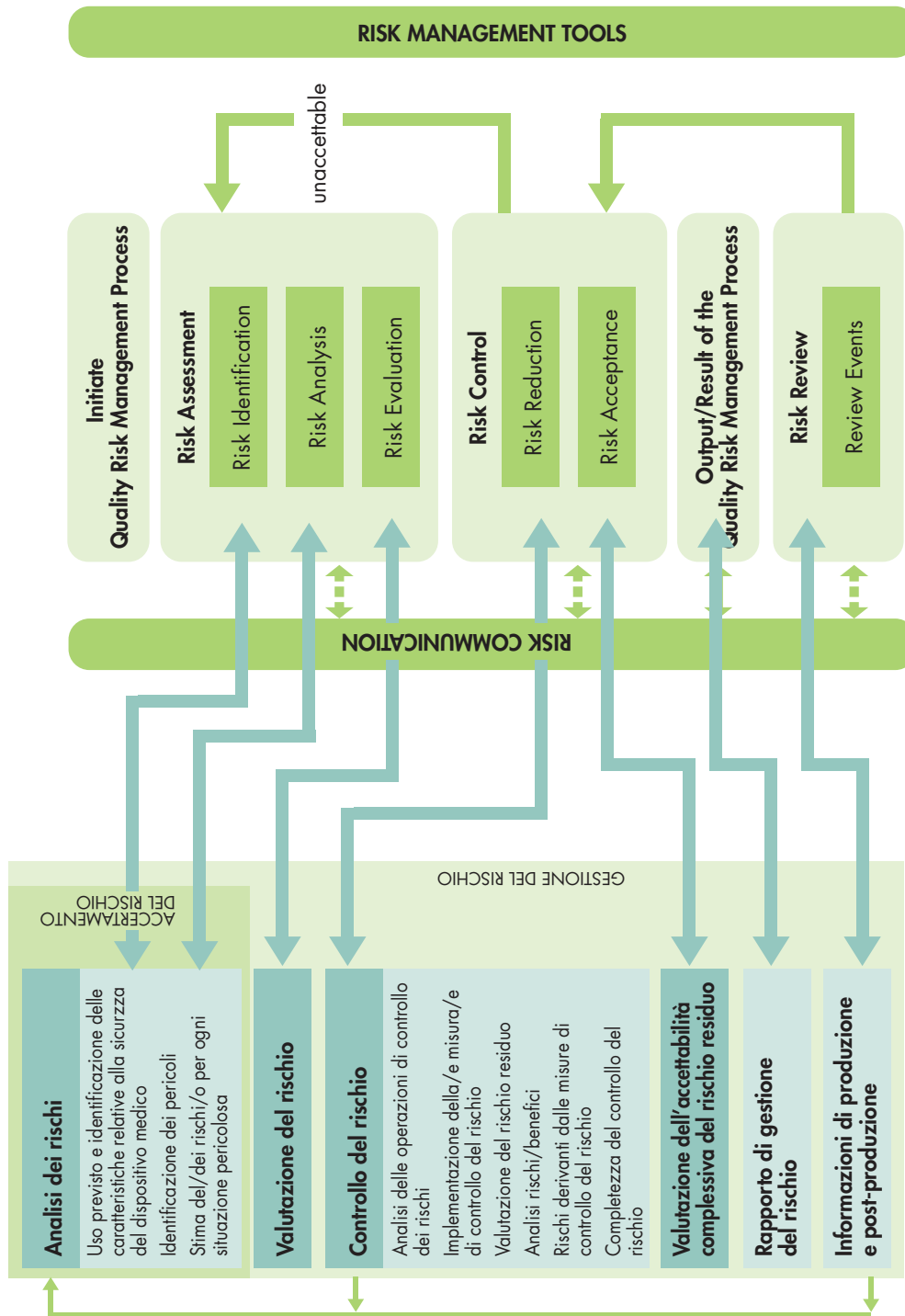
La valutazione del rischio residuo avviene dopo l'applicazione delle misure per la relativa riduzione. Devono essere identificati nuovi possibili rischi generati dalle misure di riduzione introdotte. Il processo di analisi e controllo del rischio deve essere ripetuto fino al raggiungimento del livello più basso possibile di rischio (*risk acceptance*).

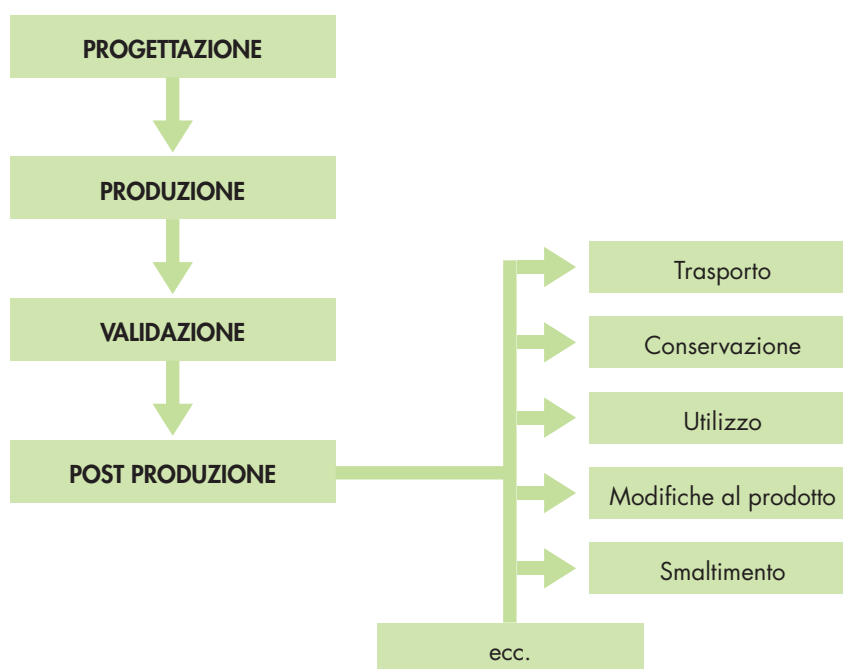
Il dispositivo è idoneo per il rilascio finale se il rischio residuo è accettabile, ovvero se ogni pericolo, per quanto grave, sia talmente raro o ben contenuto da essere accettabile, considerati i benefici derivanti dall'uso del dispositivo.

Il processo dell'analisi dei rischi si conclude con l'emissione di un rapporto di gestione dei rischi associati alle varie fasi di vita del dispositivo, dalla progettazione fino al suo utilizzo (*output/result of the Quality Risk Management process*).

L'analisi dei rischi è un processo in divenire poiché deve essere periodicamente sottoposta a revisione in base alle informazioni sul dispositivo medico di ritorno dal mercato (*risk review*).

È importante una corretta e puntuale gestione della documentazione, in termini di emissione, revisione, archiviazione e conservazione. Deve essere fornita nell'ambito del Fascicolo Tecnico di un dispositivo medico un'adeguata evidenza del processo continuo di gestione dei rischi.

Di seguito si riporta il flusso del processo dell'analisi dei rischi tratta dalla norma EN ISO 14971.

Come si evidenzia negli esempi riportati in precedenza, possono essere identificati molteplici pericoli associati a ciascuno *step* del ciclo di vita di un dispositivo medico e pertanto, come previsto dalla norma EN ISO 14971, l'analisi dei rischi deve essere applicata a tutte le fasi del ciclo di vita del prodotto. Un'analisi dei rischi contiene la valutazione, quindi, della tipologia di attività che caratterizza ogni fase per permettere di evidenziare i rischi intrinseci di ciascuna.

In Figura n. 1 si riporta una schematizzazione del ciclo di vita di un qualsiasi dispositivo medico, e quindi anche di un dispositivo medico a base di sostanze, in cui sono dettagliate tutte le varie fasi.

La prima fase è quella relativa alla **progettazione**, nel corso della quale si identifica un prototipo iniziale ed il relativo piano di sviluppo, attribuendo le responsabilità individuali per ciascuna attività. L'individuazione e la riduzione dei rischi associati a tale fase è essenziale alla creazione di un prodotto capace di fornire le prestazioni desiderate e avente dei requisiti di qualità e sicurezza.

Ad esempio, a questo livello, la scelta della tipologia di confezionamento deve tenere conto del rischio di fuoriuscita di materiale o, viceversa, di penetrazione e contaminazione da parte di sostanze esterne.

La fase successiva del ciclo di vita è la **produzione** del dispositivo. L'analisi dei rischi associati al processo produttivo di un dispositivo medico permette di individuare quali sono i rischi di ottenere un prodotto finito con caratteristiche fisiche (ad esempio il rapporto volume/pressione, le dimensioni, le caratteristiche ergonomiche), chimiche e microbiologiche non conformi alle specifiche desiderate, e di introdurre le misure di controllo adeguate e finalizzate a ridimensionare tali rischi.

Esempi di pericoli associati alla fase di produzione di un dispositivo medico a base di sostanze possono essere errori nella composizione quali-quantitativa del prodotto, contaminazioni da lavorazioni precedenti dovuti a macchinari non ben puliti, contaminazione da microbi nei macchinari o ambienti di lavoro, mancati o errati controlli di qualità.

Segue, poi, la fase di **validazione** del dispositivo medico che consiste nella conduzione di esami e prove oggettive finalizzate a verificare che il prodotto rispetti le caratteristiche di progettazione. Tali verifiche sono rappresentate da tests di prestazione *in vitro o in vivo*, tests funzionali, tests su animali e/o valutazioni cliniche. I rischi che possono essere associati alla fase di VALIDAZIONE sono quindi correlabili alla prestazione ed alla sicurezza del dispositivo medico.

Esempi di pericoli associati alla fase di validazione possono essere errori progettuali nella conduzione e interpretazione dei risultati delle prove sul dispositivo medico.

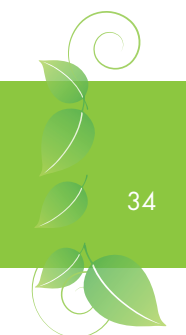
Infine la fase di **post-produzione** prevede una serie molto varia di attività, incluso il coinvolgimento del paziente/utilizzatore. In tale ambito, quindi, lo studio di "proiezione" che si opera per l'analisi dei rischi deve tenere conto di molteplici aspetti. Ad esempio devono essere presi in considerazione i rischi di tipo ambientale che possono sussistere durante il trasporto e la conservazione, sia presso intermediari che presso l'utilizzatore finale, i quali potrebbero causare degradazione precoce del dispositivo medico. Devono essere gestiti, per esempio, i rischi che possono essere associati all'impiego da parte del paziente/utilizzatore, inclusa la concomitanza d'uso - se prevista - con altri dispositivi medici o con altri materiali, sostanze o gas e valutare la tipologia di interazione e l'eventuale incompatibilità. Deve essere minimizzata la probabilità che l'utilizzatore stesso possa contaminare un prodotto riutilizzabile. Infine, è bene valutare il rischio di invecchiamento naturale e condurre studi finalizzati alla definizione delle condizioni che assicurano le prestazioni previste e dichiarate del prodotto.

Gli esempi riportati finora e quelli che seguono nella restante parte del Capitolo, non esauriscono sicuramente le svariate possibilità di rischio associate a ciascun dispositivo medico. Ciascun fabbricante deve eseguire una minuziosa analisi delle varie fasi del ciclo di vita del suo dispositivo medico a base di sostanze e dovrà identificare in modo appropriato e completo i rischi da gestire.

2.1. La gestione dei rischi per i dispositivi medici contenenti sostanze impiegate anche nei medicinali

L'analisi del rischio è una richiesta anche in ambito farmaceutico e quindi va eseguita per i medicinali. Al fine di evidenziare similitudini e differenze tra gli aspetti che devono essere valutati, nel dispositivo e nel medicinale, si confronta l'approccio previsto dalla norma EN ISO 14971 e quello suggerito dalla linea guida ICH Q9 "Quality risk management", impiegata come riferimento per la gestione dei rischi in materia di medicinali. È sembrato utile dettagliare il parallelo tra le due norme con un'analisi di dettaglio, "*cross-fingered analysis*" riportata in Tabella III alla fine del presente Capitolo.

Gli spunti suggeriti dalla linea guida ICH sono relativi in modo preponderante all'aspetto qualitativo del prodotto, in quanto esso ha un impatto sulla sua sicurezza.

In particolare gli spunti di approfondimento rilevati sono:

1) nell'ambito dell'identificazione dei rischi, bisogna tenere conto di quelli associati alla qualità delle materie prime utilizzate, alla tipologia di confezionamento, alle modalità di fabbricazione, alle condizioni di conservazione nell'arco dell'intero ciclo di vita previsto;

2) nell'ambito delle attività di revisione, potrebbe essere utile definire in modo chiaro la tipologia delle revisioni e la loro frequenza. Ad esempio, le revisioni sistematiche sono dei riesami di routine con scadenza predeterminata e definita in base al livello di rischio complessivo del dispositivo medico, mentre le revisioni "straordinarie" esulano dalla routine e possono rendersi necessarie in caso di cambiamenti rilevanti o di avvenimenti che portano alla luce nuovi rischi, oppure che modificano le valutazioni precedentemente condotte.

In relazione a ciò, nella documentazione di gestione dei rischi potrebbe risultare utile esemplificare circostanze in cui si rendano necessarie attività di revisione differenti dalla routine, come:

- modifiche di rilievo apportate al processo produttivo oppure sostituzione o aggiunta di un'officina di fabbricazione del prodotto finito;
- aggiornamento delle specifiche qualitative delle materie prime o del dispositivo medico stesso;
- estensione o riduzione del periodo di validità del dispositivo medico o modifica delle condizioni di conservazione;
- modifica della tipologia di confezionamento primario o secondario;
- modifiche alla destinazione d'uso o alle informazioni riportate nel materiale informativo;

3) nell'ambito delle fasi conclusive potrebbe essere utile dettagliare e tracciare la "comunicazione" dell'esito delle attività di gestione dei rischi, assicurandosi che tutte le misure da intraprendere per la riduzione dei rischi siano trasmesse a tutte le parti eventualmente interessate: paziente/utilizzatore, Autorità Competente/Organismo Notificato, differenti funzioni aziendali, aziende terziste/fornitori.

È bene precisare che sia la norma EN ISO 14971, sia la linea guida ICH Q9 esemplificano alcuni strumenti da poter utilizzare per condurre le attività di valutazione e gestione dei rischi, ma lasciano pieno potere decisionale al fabbricante per la scelta delle modalità di gestione delle attività, inclusa la definizione dei criteri di accettabilità dei rischi.

Per quanto riguarda la gestione dei rischi associati più strettamente all'aspetto della sicurezza (come ad esempio la valutazione dei rischi correlati ad eventi avversi, tossicità a lungo termine, ecc.), questi ultimi vengono valutati e gestiti con le stesse modalità indicate dalla norma EN ISO 14971. Nell'ambito dei dispositivi, al pari delle linee guida ICH riguardanti la tossicologia, i dispositivi medici si rifanno alla serie di norme EN ISO 10993.

La tipologia di rischi relativi alla sicurezza di impiego del dispositivo medico può essere individuata esaminando:

- i dati pre-clinici e clinici;
- la biocompatibilità di prodotti similari;
- i dati di sorveglianza post-marketing.

2.2. La gestione dei rischi nei dispositivi medici contenenti sostanze impiegate anche nei cosmetici

L'analisi dei rischi di un dispositivo medico contenente una sostanza impiegata anche nei cosmetici deve essere eseguita secondo quanto previsto dalla norma EN ISO 14971. Tuttavia, l'analisi dei rischi per un dispositivo medico contenente una sostanza impiegata anche nei cosmetici può trarre, se del caso, ispirazione dalla Valutazione della Sicurezza del cosmetico qui sotto schematizzata (Regolamento CE n. 1223/2009) per l'identificazione dei rischi sulla sicurezza associata alla sostanza.

Il Regolamento (CE) n.1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio sui prodotti cosmetici stabilisce le "*norme che ogni prodotto cosmetico immesso sul mercato deve rispettare, al fine di garantire il corretto funzionamento del mercato interno ed un livello elevato di tutela della salute umana*". I prodotti cosmetici messi a disposizione sul mercato sono sicuri per la salute umana se utilizzati in condizioni d'uso normali o ragionevolmente prevedibili, tenuto conto in particolare della presentazione, dell'etichettatura, delle istruzioni per l'uso e per lo smaltimento e di qualsiasi altra indicazione od istruzione fornita dalla Persona Responsabile (di cui all'art. 4 - Reg. CE 1223/2009).

Nel caso di un prodotto cosmetico, l'assenza di rischi prevedibili per la salute umana è un prerequisito. Al fine di dimostrare la conformità di un prodotto cosmetico, la Persona Responsabile garantisce che lo stesso, prima dell'immissione sul mercato, sia stato sottoposto alla valutazione della sicurezza sulla base delle informazioni pertinenti e che ne sia stata elaborata appropriata relazione.

Le attività di Valutazione della Sicurezza prevedono sostanzialmente che alla base sia operata una stima dei rischi associati all'impiego del prodotto, soprattutto in riferimento a:

- composizione quali-quantitativa, caratteristiche chimico-fisiche e stabilità;
- qualità microbiologica;
- impurezze, tracce, informazioni sul materiale d'imballaggio (purezza e stabilità);
- uso normale e ragionevolmente prevedibile;
- esposizione al prodotto:
  - ☐ sede di applicazione;
  - ☐ estensione della superficie di applicazione;
  - ☐ quantità di prodotto applicata;
  - ☐ durata e frequenza d'uso;
  - ☐ vie di esposizione normali e ragionevolmente prevedibili;
  - ☐ popolazione target (o esposta) e potenziale;
- esposizione alle sostanze per le soglie tossicologiche pertinenti;
- profilo tossicologico delle sostanze recando particolare attenzione alla tossicità locale: irritazione cutanea ed oculare, alla sensibilizzazione cutanea e tossicità fotoindotta. Va valutato l'effetto sul profilo tossicologico di:
  - ☐ dimensioni delle particelle (nanomateriali);
  - ☐ impurezze delle sostanze e materie prime utilizzate;
  - ☐ interazione tra sostanze;

- effetti indesiderati ed effetti indesiderati gravi;
- informazioni sul prodotto cosmetico (studi su volontari sani, risultati delle valutazioni dei rischi effettuate in ambiti pertinenti).

2.3. La gestione dei rischi nei dispositivi medici contenenti sostanze impiegate anche negli integratori alimentari

L'analisi dei rischi per un dispositivo medico contenente una sostanza impiegata anche negli integratori alimentari deve essere condotta secondo la EN ISO 14971, ma può trarre, se del caso, ispirazione dalla "*Analisi dei pericoli e punti critici di controllo*" qui sotto schematizzata. Per gli integratori alimentari, infatti, è prevista una specifica metodologia sistematica di gestione dei rischi, così come previsto dalle norme HACCP ed in parte dal *Codex Alimentarius*.

La normativa di riferimento in materia di integratori alimentari è il Regolamento (CE) 852/2004 sull'igiene dei prodotti alimentari. L'articolo 5 di tale Regolamento illustra le attività di gestione dei rischi: "*Analisi dei pericoli e punti critici di controllo*", in particolare la predisposizione e l'attuazione di procedure permanenti basati sui principi del sistema HACCP;

Le norme HACCP citate nel Regolamento rimandano al *Codex Alimentarius*, il quale a sua volta è costituito da un insieme di norme, linee guida e codici di comportamento che contribuiscono alla sicurezza, qualità ed equità in relazione al commercio internazionale dei prodotti alimentari. Nell'ambito del *Codex Alimentarius* si colloca la linea guida "*Food Safety Risk Analysis*", la quale prevede la suddivisione delle attività relative all'analisi dei rischi in:

- *Risk Assessment*: processo scientificamente basato e costituito da: i) identificazione dei pericoli, ii) caratterizzazione dei pericoli, iii) valutazione dell'esposizione, iv) caratterizzazione dei rischi;
- *Risk Management*: consultazione con tutte le parti interessate al fine di considerare i rischi e tutti i fattori rilevanti per la tutela della salute dei consumatori;
- *Risk Communication*: scambio interattivo di informazioni e pareri in tutto

il processo di analisi dei rischi in relazione a rischi, fattori correlati ai rischi e percezione dei rischi, tra i valutatori del rischio, i gestori del rischio, i consumatori, l'industria, la comunità accademica e le altre parti interessate.

3. ESEMPIO DI METODOLOGIA APPLICABILE ALL'ANALISI DEI RISCHI DI UN DISPOSITIVO

Nel Capitolo 2 si è fatto riferimento per la valutazione e l'identificazione dell'accettabilità del rischio (*risk evaluation and risk acceptance*) ad una matrice semiquantitativa. Di seguito si vuole fare un esempio di come possa essere costruita.

I criteri di accettabilità possono essere graficamente rappresentati con una matrice di rischio, dove in ascissa si trovano le categorie relative alla magnitudo (criticità) delle conseguenze derivanti dalla situazione di pericolo considerata, mentre sulle ordinate sono posizionati i differenti livelli di probabilità o frequenza.

Questo tipo di rappresentazione può costituire un modo semplice ed efficace di illustrare la combinazione tra frequenza e criticità che viene sintetizzata in un livello di rischio.

In generale, le categorie di magnitudo possono essere definite come segue:

Lieve (1)	danno che reca conseguenze trascurabili al paziente o utilizzatore.
Significativa (2)	danno che scompare rapidamente senza provocare effetti irreversibili o prolungati.
Seria (3)	danno che porta conseguenze apprezzabili che richiedono un certo tempo prima di scomparire.
Grave (4)	sviluppo di un danno che richiede una cura intensa e/o prolungata nel tempo, oppure richiede l'esecuzione di un intervento chirurgico per essere eliminato.
Molto grave (5)	danno così grave da arrecare danni irreversibili all'organismo del paziente o utilizzatore; danneggiamento, anche meccanico, di organi vitali o comunque di organi importanti, con effetti non più recuperabili, possibile compromissione della vita del paziente o dell'utilizzatore.

Le categorie di frequenza/probabilità possono essere definite come segue:

Frequente (5)	la situazione di pericolo si verifica più di 1 volta su 10
Probabile (4)	la situazione di pericolo si verifica con una frequenza da 1/10 a 1/100
Occasionale (3)	la situazione di pericolo si verifica con una frequenza da 1/100 a 1/1000
Improbabile (2)	la situazione di pericolo si verifica con una frequenza da 1/1000 a 1/10000
Raro (1)	la situazione di pericolo si verifica con una frequenza minore di 1/10000

La matrice generale di rischio sarà la seguente:

	Lieve (1)	Significativo (2)	Serio (3)	Grave (4)	Molto grave (5)
Frequente (5)					Non accettabile
Probabile (4)			Accettabilità intermedia		
Occasionale (3)					
Improbabile (2)					
Raro (1)	Accettabile				

All'interno della matrice possono essere identificate tre differenti aree:

(rosso)	Area di non accettabilità del rischio	dove il rischio è intollerabile e misure di prevenzione o di protezione devono essere prontamente identificate e adottate. Può rendersi necessaria una specifica valutazione del rapporto rischio/beneficio
(grigio)	Area intermedia o di rischio indesiderabile	dove sono comunque suggerite misure di mitigazione, anche a seguito di una verifica costi/benefici
(bianco)	Area di rischio trascurabile	in cui la situazione di pericolo è pienamente accettabile

La matrice di rischio così strutturata andrà quindi combinata con l'efficacia delle azioni preventive o di controllo che si intendono mettere in atto per ridurre il rischio.

Per valutare l'efficacia delle azioni preventive si può definire un Indice di Efficacia (IE) e dare un punteggio, ad esempio da 1 a 5, come qui sotto rappresentato.

Inesistente	1
Limitata	0,8
Discreta	0,5
Buona o Efficace	0,3
Sicura o Conforme alle Norme armonizzate	0,1

Ogni situazione di pericolo verrà analizzata e localizzata all'interno della matrice. Di seguito un esempio:

Punto	1
Requisito di sicurezza	Contaminazione biologica: la carica batterica deve risultare nei range di accettabilità e il potere conservante deve essere testato
Rischio derivato	Il prodotto può risultare contaminato da microorganismi
Valutazione pericolo	Il consumatore può utilizzare un prodotto contaminato
Frequenza / Probabilità	1
Frequenza / Probabilità	2
P x G = R	2
Azione preventiva	Effettuare le analisi microbiologiche per il rilascio del lotto presso laboratori certificati ed eseguire le prove di Challenge Test prima dell'immissione in commercio (IE assegnato 0.3)
Risultato (R x IE)	0,3 x 2 = 0,6
Documento di riferimento	POS procedure operative standard di produzione / Dossier di prodotto
Rischio residuo	Il prodotto debitamente conservato nelle condizioni previste ed espressamente indicate sulla confezione è stabile dal punto di vista microbiologico e un eventuale rischio residuo può essere dovuto solo a errori nella manipolazione da parte del consumatore finale (possibilità remota tenuto conto del materiale di confezionamento utilizzato)
Stima	Accettabile

Legenda:

P = Frequenza/Probabilità - G = Gravità - R = Risultato - IE = Indice di Efficacia

4. IL BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO NEI DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE

Il complesso lavoro di identificare, analizzare e valutare i rischi associati alla progettazione, produzione e uso del dispositivo medico si accompagna ad una corrispondente valutazione dei benefici ad essi correlati.

Pertanto le prestazioni del dispositivo medico, validate mediante la valutazione dei dati pre-clinici e clinici, devono essere confrontate alla stima del rischio complessivo affinché il bilancio risulti sempre a favore dei benefici derivanti dall'uso del dispositivo medico.

A tal proposito, la norma EN ISO 14971, che integra i requisiti previsti dalla Direttiva 93/42/EEC, impone di produrre un'accurata analisi di questo bilancio non solo quando è presente un rischio giudicato non accettabile e non ulteriormente riducibile mediante misure di riduzione e di controllo, ma in generale in ogni caso indipendentemente dal superamento dei criteri di accettabilità dei rischi.

Tra i criteri di accettabilità dei rischi, stabiliti dal fabbricante nel piano di gestione del rischio (*risk management plan*), devono essere contemplate anche le situazioni in cui un rischio inaccettabile può essere accettato a fronte dei benefici attesi dall'uso del dispositivo.

In generale, la decisione del fabbricante di assumersi tutti i rischi associati alle prestazioni e sicurezza del dispositivo deve essere supportata dalle conclusioni del Rapporto di Valutazione Clinica (Paragrafo 4 Capitolo VIII); in esso l'analisi dei dati clinici acquisiti, delle valutazioni dello stato dell'arte e delle pratiche cliniche correnti o in sviluppo, nonché i dati di sorveglianza sul prodotto, devono portare a un bilancio rischi/benefici favorevole all'uso del dispositivo medico.

5. CONCLUSIONI

Il processo di gestione del rischio consente di individuare situazioni pericolose che si possono manifestare durante le varie fasi del ciclo di vita del dispositivo medico (dalla progettazione, produzione, controllo, immagazzinamento, trasporto fino all'uso del prodotto). La stesura di un rapporto di analisi dei rischi, periodicamente aggiornato o aggiornato secondo necessità, completa tale processo, tutelando sia l'utilizzatore finale che lo stesso fabbricante del dispositivo medico.

Possiamo definire la comunicazione dei rischi (*risk communication*) come l'atto conclusivo del processo di o, che si concretizza nell'insieme di informazioni sulle prestazioni e sulla sicurezza del dispositivo (e non solo) da trasmettere a quanti progettano, producono e usano il dispositivo medico e che devono essere continuamente aggiornate tramite l'attività di *risk review* che il fabbricante conduce nel suo processo di gestione del rischio.

Per poter fornire informazioni aggiornate sui rischi associati ad un dispositivo medico ai pazienti, agli operatori sanitari e, se del caso, alle Autorità competenti, è essenziale che il fabbricante abbia istituito un sistema di sorveglianza del dispositivo medico (vedi Capitolo IX) che gli permetta di raccogliere e di analizzare le informazioni di ritorno dal mercato.

A chiudere il processo di o, quindi, non c'è solo l'accettazione dei rischi residui e la conferma delle prestazioni e della sicurezza del dispositivo medico, ma la "co-

municazione dei rischi" (*risk comunication*) attraverso la diffusione di ogni tipo di informazione sul dispositivo a tutte le funzioni che partecipano alla sua messa in servizio ed agli stessi utilizzatori finali.

Sono oggetto di comunicazione dei rischi gli operatori coinvolti nelle fasi di produzione, stoccaggio e smaltimento del prodotto.

Sono altresì oggetto della comunicazione dei rischi gli utilizzatori finali (pazienti e/o operatori sanitari) a cui il fabbricante fornisce le informazioni attraverso il foglietto illustrativo e l'etichettatura, e le Autorità competenti in ottemperanza alla normativa vigente (per es. attraverso le Azioni Correttive, le Azioni Correttive in Campo e gli Avvisi di Sicurezza). Le Autorità competenti devono essere oggetto di comunicazione dei rischi perché ottemperano alla fondamentale funzione di fornire al pubblico (operatori sanitari e pazienti) una maggiore conoscenza delle prestazioni e della sicurezza dei dispositivi medici, sul loro utilizzo nelle pratiche cliniche e sulle potenzialità di malfunzionamenti, abusi o pericoli.

Infine, è bene ulteriormente ricordare che il processo di gestione del rischio è continuamente in divenire e quindi sottoposto ad un'attività di revisione ordinaria e, quando necessario, straordinaria, definita precisamente come *risk review*.

Il fabbricante è tenuto pertanto a raccogliere costantemente tutte le informazioni necessarie ad eseguire una revisione, periodica o all'occorrenza, dell'analisi dei rischi e della valutazione del rapporto rischi/benefici basata sullo stato dell'arte della prevenzione e/o terapia della patologia per la quale il dispositivo medico è indicato.

Tabella III. Analisi dei requisiti della UNI CEI EN ISO 14971 e del ICH Q9 per l'analisi dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali

CROSS-FINGERED ANALYSIS: LA GESTIONE DEI RISCHI			
DISPOSITIVI MEDICI - UNI CEI EN ISO 14971	MEDICINALI - ICH Q9	MEET?	Impatto sulla gestione dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali.
Introduzione			
La norma tratta i processi di gestione dei rischi associati all'uso dei dispositivi medici per il paziente, per l'operatore, le altre persone, le apparecchiature e l'ambiente.	La linea guida riguarda la gestione dei rischi per la qualità, di primaria importanza ai fini della protezione del paziente.	NO	Nell'analisi dei rischi del dispositivo si dovranno tenere particolarmente in considerazione i rischi legati alla qualità del prodotto (per es. rischi associati alla qualità delle materie prime, ai vari aspetti critici del processo produttivo, al prodotto finito per tutta la durata del suo ciclo di vita, alla qualifica dei fornitori ecc.).

CROSS-FINGERED ANALYSIS: LA GESTIONE DEI RISCHI			
DISPOSITIVI MEDICI - UNI CEI EN ISO 14971	MEDICINALI - ICH Q9	MEET?	Impatto sulla gestione dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali.
Scopo			
I requisiti della norma sono applicabili a tutte le fasi del ciclo di vita di un dispositivo medico.	La linea guida può essere applicata a diversi aspetti della qualità farmaceutica. Questi aspetti includono: sviluppo, fabbricazione, distribuzione, ispezione e processi di revisione attraverso il ciclo di vita di sostanze attive, medicinali, prodotti biologici e biotecnologici.	YES	
Definizioni			
Danno: lesione fisica o danno alla salute delle persone, oppure danno alla proprietà o all'ambiente.	*Danno*: danneggiamento per la salute, inclusi i danni che possono essere causati dalla perdita di qualità o disponibilità del prodotto.	NO	Vanno tenuti in particolare considerazione i rischi associati alla perdita di qualità del DM derivanti da una insufficiente o non esaustiva informazione sul suo utilizzo e conservazione (per es. rischi associati ad alcune fasi di produzione, impropria conservazione del prodotto in magazzino o presso l'operatore o il paziente, trasporto non adeguato ecc.).
Pericolo: potenziale fonte di danno.	*Pericolo*: una potenziale fonte di danno.	YES	
Ciclo di vita: tutte le fasi di vita di un dispositivo medico, dalla concezione iniziale alla dismissione finale e allo smaltimento.	*Ciclo di vita*: tutte le fasi di vita del prodotto, dallo sviluppo iniziale, attraverso la commercializzazione fino alla dismissione.	NO	Rispetto alla linea guida ICH, lo standard ISO definisce in modo più ampio il "ciclo di vita" a cui deve essere applicata la gestione dei rischi, includendo anche la fase di smaltimento del prodotto.
Rischio: combinazione della probabilità di accadimento di un danno e della sua severità.	*Rischio*: combinazione della probabilità di accadimento di un danno e della sua severità.	YES	
Analisi del rischio: uso sistematico delle informazioni disponibili per identificare i pericoli e stimare i rischi.	*Analisi del rischio*: stima dei rischi associati ai pericoli identificati.	YES	
Controllo del rischio: processo tramite il quale vengono raggiunte le decisioni e implementate le misure per la riduzione e il mantenimento dei rischi ai livelli stabiliti.	*Controllo del rischio: azioni atte ad implementare le decisioni della gestione del rischio.*	YES	
Stima del rischio: processo utilizzato per assegnare un valore alla probabilità di accadimento di un danno e alla sua severità.	Rif. ad "*Analisi del rischio*".	YES	

CROSS-FINGERED ANALYSIS: LA GESTIONE DEI RISCHI			
DISPOSITIVI MEDICI - UNI CEI EN ISO 14971	MEDICINALI - ICH Q9	MEET?	Impatto sulla gestione dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali.
Valutazione del rischio: processo di confronto del rischio a fronte di criteri di rischio assegnati per determinarne l'accettabilità.	*Valutazione del rischio*: confronto del rischio stimato a fronte di criteri di rischio stabiliti utilizzando una scala quantitativa o qualitativa per la determinazione della significatività del rischio.	YES	
Gestione del rischio: dall'applicazione sistematica di politiche, procedure e pratiche di gestione alle operazioni di analisi, valutazione e controllo e monitoraggio dei rischi.	*Gestione del rischio*: applicazione sistematica di politiche di gestione della qualità, procedure di valutazione, controllo, comunicazione e revisione dei rischi.	NO	La comunicazione delle decisioni prese nell'ambito delle attività di gestione dei rischi non è definita nello Standard ISO. Il possibile impatto per i dispositivi oggetto della presente analisi viene discusso nella parte "Revisione".
Gravità: misura delle *possibili* conseguenze di un pericolo.	*Gravità*: misura delle possibili conseguenze di un pericolo.	YES	
Responsabilità			
La Direzione Generale deve: □ assicurare la disponibilità di risorse adeguate; □ garantire l'assegnazione di personale qualificato per la gestione del rischio; □ definire e documentare la politica per determinare i criteri di accettabilità del rischio; □ verificare l'adeguatezza del processo di gestione del rischio a intervalli pianificati.	I *decision maker* devono: □ assumersi la responsabilità di coordinare le varie funzioni e dipartimenti dell'organizzazione che si occupano di qualità; □ assicurare che un processo di gestione del rischio per la qualità sia definito, implementato e revisionato e che le risorse adeguate siano disponibili.	YES	
Coloro che eseguono operazioni di gestione del rischio devono avere la conoscenza e l'esperienza appropriate ai compiti loro assegnati. Ciò deve includere, dove appropriato, la conoscenza e l'esperienza del particolare dispositivo medico e del suo impiego, delle tecnologie coinvolte nella produzione e delle tecniche di gestione del rischio.	Le attività di gestione del rischio per la qualità sono solitamente intraprese da un team interdisciplinare che include esperti delle aree appropriate in aggiunta a persone che hanno una buona conoscenza del processo di gestione del rischio per la qualità.	YES	

CROSS-FINGERED ANALYSIS: LA GESTIONE DEI RISCHI			
DISPOSITIVI MEDICI - UNI CEI EN ISO 14971	MEDICINALI - ICH Q9	MEET?	Impatto sulla gestione dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali.
Analisi dei rischi			
Uso previsto e identificazione delle caratteristiche relative alla sicurezza del dispositivo medico Il fabbricante deve documentare: □ l'uso previsto e qualsiasi uso improprio (ragionevolmente prevedibile); □ le caratteristiche quali-quantitative che potrebbero incidere sulla sicurezza. *Identificazione dei pericoli* Il fabbricante deve compilare un elenco di pericoli noti o prevedibili.	*Risk Identification*: uso sistematico di informazioni per identificare i pericoli e le loro possibili conseguenze.	YES	
Stima del rischio per ogni situazione pericolosa Per ogni situazione pericolosa identificata deve essere stimato il rischio associato impiegando dati/informazioni disponibili. La stima, qualitativa o quantitativa, incorpora l'analisi di: □ probabilità di accadimento della situazione pericolosa; □ relative conseguenze.	*Risk Analysis*: La stima dei rischi associati ai pericoli identificati può essere un processo qualitativo o quantitativo. Nel processo di stima del rischio di correlano: □ probabilità di accadimento della situazione pericolosa; □ gravità del danno; □ capacità di individuare il danno: *detectability* (in alcuni casi).	YES	
Valutazione del rischio			
Per ogni situazione pericolosa identificata si decide se il rischio stimato è accettabile oppure è necessario attuare la riduzione del rischio. La scelta dei criteri di accettabilità del rischio viene operata dal fabbricante stesso.	*Risk Evaluation*: confronto dei rischi identificati e stimati con scale di valutazione al fine di stabilirne la significatività.	YES[1]	

1 La norma ISO "anticipa" in questo step la decisione di accettare un rischio oppure sottoporlo alle misure di riduzione. Secondo la linea guida ICH tale decisione viene invece incorporata nello step successivo: "Controllo del rischio". Non si ritiene che tale lieve differenza sia influente.

CROSS-FINGERED ANALYSIS: LA GESTIONE DEI RISCHI			
DISPOSITIVI MEDICI - UNI CEI EN ISO 14971	MEDICINALI - ICH Q9	MEET?	Impatto sulla gestione dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali.
Controllo del rischio			
Riduzione del rischio: □ Identificare ed implementare le misure di controllo del rischio per ridurlo ad un livello accettabile. □ Valutare il rischio residuo dopo l'applicazione delle misure di controllo. □ Analisi rischi/benefici nel caso in cui anche il rischio residuo risulta inaccettabile. Si devono raccogliere ed esaminare tutti i dati disponibili sulla stima dei benefici del dispositivo per determinare se quest'ultimi superano il rischio residuo. Solo nel caso in cui i benefici sono superiori, il dispositivo medico può essere rilasciato ed impiegato per lo scopo prefissato. □ Valutazione e gestione di eventuali nuovi rischi introdotti.	*Controllo del rischio*: intraprendere la decisione di ridurre oppure accettare il rischio. *Riduzione del rischio*: implementazione di misure che possono ridurre la gravità, la probabilità, o (quando applicabile) la detectability di un pericolo. Valutare se eventualmente l'attuazione di tali misure può aver introdotto nuovi rischi o incrementato la significatività di quelli già esistenti. Come si evince dalla rappresentazione grafica, i rischi residui inaccettabili comportano una nuova valutazione (*Risk Assessment*).	YES	
Valutazione dell'accettabilità del rischio residuo complessivo			
Decisione finale relativa all'accettabilità del rischio complessivo residuo: □ se è inaccettabile, vale quanto specificato per l'inaccettabilità di ciascun rischio; □ se è accettabile è necessario decidere le informazioni da includere nella documentazione sul dispositivo (Istruzioni per l'Uso incluse).	Consiste nella decisione di accettare il rischio. Per alcuni tipi di pericoli non si può eliminare interamente il rischio; in questi casi è opportuno attuare una strategia per ridurre il rischio ad un livello di accettabilità che deve essere deciso caso per caso. I rischi residui inaccettabili comportano una nuova valutazione (*Risk Assessment*).	YES	

CROSS-FINGERED ANALYSIS: LA GESTIONE DEI RISCHI			
DISPOSITIVI MEDICI - UNI CEI EN ISO 14971	MEDICINALI - ICH Q9	MEET?	Impatto sulla gestione dei rischi di un dispositivo medico contenente sostanze impiegate anche come medicinali.
Prima del rilascio per la distribuzione commerciale e periodicamente dopo l'immissione in commercio, il fabbricante deve eseguire un riesame per assicurare: □ di aver attuato quanto programmato nel piano di gestione dei rischi; □ che il rischio residuo complessivo sia accettabile; □ che siano attuate misure idonee ad ottenere informazioni di produzione/post-produzione. Queste sono raccolte ed esaminate secondo una procedura sistematica per valutare l'impatto sulla sicurezza del prodotto.	*Risk Communication*: Il risultato della gestione dei rischi deve essere documentato e comunicato alle parti interessate. *Risk Review*: La gestione dei rischi è un processo in divenire. I risultati del processo di gestione dei rischi devono essere revisionati alla luce dell'esperienza e dello stato dell'arte tecnico-scientifico. La revisione può includere la riconsiderazione delle decisioni di accettabilità dei rischi. In tal caso, se si evidenziano rischi residui inaccettabili, si deve condurre una nuova valutazione (*Risk Assessment*). La frequenza di ogni revisione deve essere basata sul livello di rischio.	NO	Le attività di revisione hanno lo stesso scopo e la stessa modalità di esecuzione in entrambe le linee guida. La ICH identifica, però, anche la frequenza delle revisioni, la quale deve essere basata sul livello di rischio. Definire in modo chiaro la frequenza di riesame della documentazione di gestione dei rischi può essere uno spunto di ottimizzazione per le attività relative ai dispositivi medici. Inoltre, come evidenziato in precedenza, la fase di comunicazione non viene chiaramente definita nello standard ISO.
Revisione			
			La "comunicazione" dell'esito delle attività di gestione dei rischi potrebbe essere un ulteriore aspetto da approfondire, tracciando e documentando la trasmissione alle parti coinvolte di tutte le misure da intraprendere per la riduzione dei rischi. Tale divulgazione può essere rivolta al paziente/utilizzatore, come nel caso delle Istruzioni per l'Uso del dispositivo e del materiale informativo sul dispositivo; o, ancora, può essere rivolta alle Autorità o all'Organismo Notificato di riferimento, come nei casi in cui una o più attività individuate per la riduzione dei rischi comporta modifiche al prodotto che necessitano di essere notificate con apposita procedura. Svariati sono, inoltre, i casi in cui una comunicazione è destinata a una o più funzioni interne all'azienda, quali il dipartimento che si occupa del Controllo Qualità del dispositivo, oppure la stessa Ricerca e Sviluppo. Misure di riduzione del rischio possono essere, infine, comunicate anche ai fornitori e/o aziende terziste.

CAPITOLO V

CARATTERIZZAZIONE DEL PROFILO QUALITATIVO DEL DISPOSITIVO MEDICO: DEFINIZIONE DI PARAMETRI, DI SPECIFICHE E DEI PROTOCOLLI DEGLI STUDI DI STABILITÀ

1. PREMESSA

In questo Capitolo saranno descritti tutti i controlli analitici consigliati sulle materie prime e sul prodotto finito, in base alle specifiche che devono essere state adeguatamente definite e concordate tra il fabbricante ed il fornitore di materie prime (MP) e, se del caso, di prodotto finito (PF).

I controlli da effettuare sulle materie prime possono essere sia di tipo documentale che analitico, secondo procedure interne.

Nel caso siano di tipo documentale, sulla base dei certificati di rilascio del fornitore si eseguiranno controlli in accettazione, registrando la verifica dell'integrità dei contenitori, la corrispondenza del numero di lotto, la correttezza del documento di trasporto (DDT). Qualora fossero di tipo analitico, per ogni materia prima il fabbricante può definire un piano o capitolato analitico contenente i controlli più critici per il prodotto in oggetto. In alcuni casi, può essere definito anche un capitolato analitico standard, contenente dei controlli aggiuntivi, che viene applicato, per es. al primo lotto in ingresso dell'anno.

Nel caso in cui nella formulazione sia presente una sostanza farmacologicamente attiva con azione accessoria, devono essere eseguiti i controlli richiesti per tale principio attivo (API).

L'*acqua* utilizzata per la preparazione di dispositivi medici a base di sostanze è comunemente un'acqua de-ionizzata ed ottenuta con demineralizzatori, resine a scambio ionico, o ad osmosi inversa, quindi solitamente prodotta all'interno dell'Officina di Produzione del dispositivo.

I controlli da effettuare sul prodotto finito sono costituiti da prove chimiche, fisiche e biologiche, che possono essere eseguite dallo stesso fabbricante o da un terzista. In quest'ultimo caso il fabbricante deve effettuare un controllo (documentale e/o analitico) in base a quanto stabilito da un capitolato tecnico concordato con il terzista. Nel capitolato tecnico dovranno essere chiaramente indicate le rispettive responsabilità da parte del fabbricante e del terzista per quanto riguarda la preparazione dei campioni e l'esecuzione e verifica dei controlli.

2. CONTROLLI SULLE MATERIE PRIME

Si riportano di seguito esempi di controlli su alcuni componenti di dispositivi medici a base di sostanze. Questo elenco è a titolo esemplificativo e non esaustivo ed ha lo scopo di mostrare alcune norme di riferimento disponibili per il fabbricante.

2.1. Analisi dell'acqua demineralizzata

L'acqua da impiegare nelle preparazioni di DM a base di sostanze dovrebbe rispondere ai requisiti di qualità fissati dalle specifiche della Farmacopea Europea.

Di seguito, a titolo di esempio, si riportano le specifiche indicate dalla Farmacopea Europea ed. corrente, per l'acqua depurata, la tipologia più comunemente impiegata:

Analisi microbiologica:

Carica batterica <100UFC/ml

Analisi chimico-fisica:

Conducibilità ≤ 5,1 µScm-1 (alla Temperatura di 25°C)

TOC (Total Organic Carbon or oxidable substances) <0.5 mg/l

Metalli pesanti: <0,1 ppm

Nitrati <0,2 ppm

2.2. Analisi delle altre materie prime

Si eseguono tutti i controlli stabiliti per le sostanze componenti il dispositivo medico, secondo la natura e la funzione che rivestono nel dispositivo medico, compresa l'eventuale sostanza farmacologicamente attiva ad attività accessoria.

Di seguito si citano alcuni esempi:

Esempio A: gel parodontale, contenente un polimero filmogeno e **clorexidina** digluconato (CHX) in concentrazione definita.

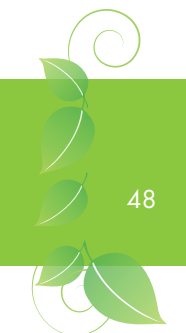
Sull'ingrediente ad attività principale, identificato nel polimero filmogeno, si esegue all'accettazione generalmente solo il test di viscosità, che si può ritenere soddisfacente e sufficiente in considerazione delle proprietà di questa sostanza e del suo uso consolidato come agente viscosizzante.

Sull'ingrediente con attività accessoria (CHX) si può eseguire la titolazione in High Pressure Liquid Chromatography (HPLC-*high performance liquid chromatography*).

Esempio B: spray secco in polvere, contenente **acido ialuronico sale sodico** e **argento metallico** in concentrazioni definite per la protezione antisettica di ferite.

L'ingrediente principale, acido ialuronico sale sodico, è conforme alle specifiche analitiche della monografia per uso topico della Farmacopea Europea. Sulla soluzione di sodio ialuronato vengono effettuati i seguenti tests analitici: identificazione dell'assorbanza nello spettro di assorbimento dei raggi infrarossi e identificazione degli ioni sodio, pH, perdita all'essiccamento, aspetto della soluzione, viscosità intrinseca, contenuto di sodio ialuronato, di proteine, di acidi nucleici, assorbanza specifica, contenuto di cloriti, di metalli pesanti, e di solventi residui.

Le caratteristiche microbiologiche sono definite da:

- conta totale di organismi aerobici;
- conta totale di muffe e lieviti;
- assenza di patogeni comuni.

Il componente con attività accessoria, argento metallico, risponde alle specifiche della Farmacopea Tedesca per ingredienti omeopatici (in quanto non c'è in Farmacopea Europea una monografia specifica. I metodi analitici descritti nella Farmacopea Tedesca per prodotti omeopatici sono sovrapponibili a quelli dedicati alle analisi dei metalli nella Farmacopea Europea; questo depone a favore della loro robustezza e, quindi, della qualità dei prodotti che ne vantano la conformità).

La particolarità del prodotto, che fuoriesce attraverso una valvola erogatrice, impone per entrambi gli ingredienti un controllo determinante per la sua efficacia, in quanto ha impatto sulla sua erogabilità: si tratta delle caratteristiche di granulometria, che devono essere controllate sia sull'acido ialuronico sia sull'argento metallico. La specifica che le esprime, è nota come analisi della dimensione particellare ("*particle size*"), e il cui valore non deve essere superiore a 80 μm.

Esempio C: crema vaginale a base **di collagene**, sostanza utilizzata anche nel settore cosmetico.

Sul collagene vegetale si verifica la presenza di aminoacidi e zuccheri e si valuta il pH, la solubilità, il residuo all'evaporazione.

Esempio D: lavanda vaginale contenente **tensioattivi** ad azione detergente e **acido lattico** ad azione protettiva della flora batterica vaginale, sostanze usate anche nel settore cosmetico.

Sulla soluzione contenente i tensioattivi si eseguono l'identificazione della sostanza, la verifica del pH, della viscosità ed i controlli microbiologici (carica batterica totale, lieviti e muffe) e, periodicamente, il contenuto in acqua (metodo Karl Fisher).

Sull'acido lattico si possono prevedere i seguenti controlli: identificazione con IR (strettoscopia) e titolo.

Nel caso di dispositivi medici contenenti estratti vegetali, in generale, si procede, come prima cosa, con l'identificazione della pianta. Il fabbricante si assicura della natura della pianta, descrivendola secondo genere e specie. Non devono essere presenti sofisticazioni, contaminazioni con altre piante o contaminazioni da pesticidi, metalli pesanti, o sostanze OGM in caso di prodotti biologici.

A livello generale, le caratteristiche microbiologiche delle piante, dipendono dalla destinazione d'uso del prodotto secondo le indicazioni della Farmacopea Europea (es: prodotti per ingestione, prodotti per uso topico, ecc.). La presenza di una sostanza vegetale in Farmacopea garantisce la notorietà della sostanza e i relativi parametri di controllo.

Il certificato di analisi di una materia prima a base vegetale in genere riporta:

Caratteristiche identificative: la pianta viene individuata e descritta per almeno i seguenti aspetti: il nome comune e il nome botanico con l'individuazione della specie e varietà se necessario, la parte della pianta utilizzata (sommità, radice, foglia, fiore), la provenienza geografica ed infine il metodo utilizzato per ottenere la droga (coltivazione, raccolta spontanea).

Caratteristiche organolettiche: vengono individuate e descritte le caratteristiche qualitative e organolettiche della pianta comprese le caratteristiche macroscopiche e microscopiche che permettano, nella fase successiva di identificazione, di confrontare i caratteri rilevati con quelli tipici della pianta.

Caratteri macroscopici e microscopici: In fase di ricevimento della sostanza vegetale si eseguono i saggi di identificazione minimi per poter discriminare soprattutto

tra specie simili e/o potenziali sofisticazioni. Il riconoscimento comporta quindi la valutazione dei caratteri macroscopici e microscopici della pianta, l'utilizzo di tecniche di riconoscimento come la cromatografia su strato sottile o la determinazione di principi attivi o markers caratteristici della pianta.

Contenuti in pesticidi, metalli pesanti, microrganismi patogeni: la Farmacopea Europea riporta, per alcuni contaminanti, quali pesticidi, metalli pesanti ed aflatossine, i valori limite di riferimento per le droghe vegetali ed i requisiti microbiologici per i medicinali a base di sostanze vegetali.

La legislazione italiana a cui poter fare riferimento è: il decreto ministeriale del 19 maggio 2000 (e successive modifiche) per quanto riguarda i residui di fitofarmaci ed il regolamento CEE/UE n. 466 dell'8 marzo 2001 per la definizione dei tenori massimi di alcuni contaminanti presenti nelle derrate alimentari (nitrati, micotossine, metalli pesanti, diossine), oltre alle linee guida emesse da EMA (*European Medicines Agency*) sui medicinali vegetali

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000217.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9e - Aprile 2013).

3. CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

Le specifiche quantitative chimico-fisiche prevedono generalmente un intervallo di accettabilità che viene fissato in base al tipo di formulazione ed al tipo di controllo. Si riportano di seguito le analisi chimiche, fisiche e microbiologiche degli esempi sopracitati.

3.1. Analisi chimiche

Esempio A

Sul **gel parodontale** si eseguono i seguenti tests:

- titolo Clorexidina (CHX) in HPLC;
- pH;
- determinazione quantitativa della p-Cloroanilina in HPLC (prodotto di degradazione della CHX <100 ppm).

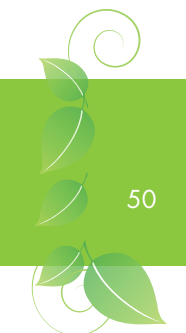
In questo esempio, oltre al titolo della CHX, si esegue quello dell'impurezza, il cui valore deve essere riportato anche sul certificato d'analisi della materia prima, e deve rientrare nei limiti di specifica da richiedere al Fornitore.

Esempio B

Sullo **spray secco in polvere**, si rilevano i seguenti parametri chimici: identificazione e determinazione quantitativa dei componenti sodio ialuronato e argento metallico e percentuale della perdita d'acqua mediante il test del "loss on drying".

Esempio C

Sulla **crema vaginale** si eseguono i seguenti tests:

- pH;
- metalli pesanti (nickel, cobalto, cromo, mercurio, cadmio).

Esempio D

Sulla **lavanda vaginale** si eseguono i seguenti tests:

- pH;
- titolo del sistema conservante.

Per quanto riguarda, i dispositivi medici a base di estratti vegetali le analisi che vengono effettuate in genere sul prodotto finito sono:

- pH;
- acqua libera;
- titolo dei componenti funzionali del dispositivo medico;
- titolazione dei conservanti (per es. gli antiossidanti).

3.2. Analisi fisiche

Esempio A

Sul **gel parodontale** si esegue il test di viscosità mediante viscosimetro rotazionale.

Esempio B

Sullo **spray secco in polvere** si controllano i seguenti parametri: aspetto, massa totale media dopo ripartizione in bombolette e massa media della polvere contenuta nelle bombolette dopo eliminazione del propellente.

Esempio C

Sulla **crema vaginale** si esegue il test di viscosità.

Esempio D

Sulla **lavanda vaginale** si eseguono i seguenti test:

- densità;
- volume di riempimento.

Per i dispositivi medici a base di estratti vegetali, le analisi fisiche che in genere si eseguono sono:

- viscosità del prodotto;
- viscosità del prodotto disciolto in acqua;
- tempo di disgregazione (in caso di forma orale).

3.3. Analisi microbiologiche

Per la definizione dei valori della carica batterica si può far riferimento alla Farmacopea Europea o alla Farmacopea Ufficiale Italiana.

Se il dispositivo medico è sterile, sul prodotto finito si esegue il test di sterilità.

Esempio A

Sul **gel parodontale** si eseguono i seguenti tests:

- carica batterica;
- identificazione di microorganismi patogeni (se si superano le 100 UFC/unità di volume).

Secondo la Farmacopea Europea le specifiche microbiologiche di un prodotto liquido non sterile devono essere < 100 UFC / unità di volume.

Esempio B

Sullo **spray secco in polvere** vengono controllati i seguenti parametri biologici:

- conta totale di organismi aerobi;
- conta totale di muffe e funghi;
- assenza di patogeni (*Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus*).

Esempio C

Sulla **crema vaginale** si eseguono i seguenti tests:

- carica batterica totale;
- lieviti e muffe;
- assenza di patogeni (*Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Staphylococcus aureus*).

Esempio D

Sulla **lavanda vaginale** si eseguono i seguenti tests:

- carica batterica totale;
- lieviti e muffe;
- assenza di patogeni (per es. *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus*).

Sui dispositivi medici a base di estratti vegetali, solitamente si controlla:

- carica batterica totale;
- lieviti e muffe;
- assenza di patogeni (*Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Staphylococcus aureus*).

4. STUDI DI STABILITÀ

Gli studi di stabilità permettono di definire il periodo di validità del dispositivo medico e le sue condizioni di conservazione.

Essi devono essere condotti sul prodotto finito nel confezionamento primario definito per la commercializzazione.

È buona norma, specialmente per i dispositivo medico di classe di rischio più elevata, fare riferimento a linee guida riconosciute, quali ad esempio:

- Linea guida ICH Q1A(R2)
- Linea guida ICH Q1E
- MEDDEV 2.1/3 rev 3

In funzione della validità prevista per il dispositivo che dovrà essere immesso sul mercato, gli studi di stabilità possono essere condotti su un numero congruo di lotti di prodotto, a differenti tempi (lunghi, intermedi e accelerati) ed in condizioni di temperatura e umidità relativa (RH) variabili, a seconda delle caratteristiche del prodotto.

Questi parametri devono essere scelti in funzione delle specifiche chimico-fisiche del dispositivo medico, delle zone climatiche in cui è prevista la commercializzazione e della tipologia di confezionamento primario scelto. Pertanto il piano di analisi o protocollo di stabilità risponde alle peculiarità del prodotto ed al paese di commercializzazione.

Ad esempio, il protocollo di stabilità per una formulazione sensibile alle alte temperature (ad esempio un gel) può prevedere degli studi di stabilità a lungo termine a temperatura refrigerata 5°C ± 3°C con intervalli di analisi a 0, 3, 6, 12, 18, 24, 36 mesi, affiancati da studi a 25°C e 60% ± 5% RH.

Studi di stabilità destinati alla commercializzazione nei paesi compresi nelle cosiddette zone climatiche III e IV (definite nelle "WHO stability guideline"- Appendix I, come: zona III, clima caldo e secco con 35% RH; zona IVA clima caldo e umido con 65% RH; zona IVB, clima caldo e molto umido con 75% RH), su un dispositivo medico a base di sostanze non sensibile alle alte temperature, possono prevedere degli studi di stabilità a lungo termine a temperatura di 25°C e 60% RH o 30°C e 65% RH, ai tempi 0, 3, 6, 12, 18, 24 e 36 mesi, affiancati da studi di stabilità in condizioni accelerate a 40°C e 65% RH. La lunghezza degli studi di stabilità accelerata è generalmente di 3-6 mesi.

Le linee guida riportano la possibilità di estrapolare la data di scadenza in funzione dei dati di stabilità accelerata e di stabilità a lungo termine. La valutazione deve essere fatta caso per caso secondo il prodotto e l'esperienza acquisita su prodotti simili.

Gli studi di stabilità devono essere eseguiti, oltre che per la marcatura CE e commercializzazione del dispositivo medico, anche nei seguenti casi:

- modifiche del processo di produzione del prodotto finito;
- modifiche del processo di produzione del componente principale o della sostanza farmacologicamente attiva con funzione accessoria;
- modifiche nella composizione del prodotto finito;
- modifiche del contenitore primario che possono impattare sulla qualità del prodotto.

Nel caso di un dispositivo medico contenente una sostanza farmacologicamente attiva con azione accessoria, il titolo di quest' ultima, nonché qualsiasi altro parametro ritenuto rilevante, deve essere monitorato per tutto il periodo di validità del prodotto.

5. MIGRAZIONE

Il fenomeno della migrazione è relativo al passaggio di sostanze da contenitori di plastica o resine a soluzioni o sospensioni o gel.

Questo fenomeno deve essere considerato quando si progetta un dispositivo medico a base di sostanze in quanto può interferire con la sua stabilità ed innalzare qualitativamente e quantitativamente i livelli delle impurezze.

La migrazione deve essere considerata anche per le vernici o resine che rivestono i tubi in allumino o i mastici che chiudono le "pinne" dei tubetti.

I test di migrazione possono essere eseguiti dai fornitori dei materiali di confezionamento primario che dovranno redigere le relative dichiarazioni, oppure parte di essi, possono essere anche condotti dal fabbricante stesso o da un laboratorio esterno.

Il principio su cui si basano tutti questi test è fondamentalmente simile: estrarre ed identificare con opportune metodiche analitiche eventuali residui plastici che possono essere migrati da un contenitore primario immerso in una soluzione nota (o contenente una soluzione nota), dopo che lo stesso sia stato mantenuto a contatto con la soluzione per un adeguato periodo di tempo e ad una certa temperatura.

La compatibilità della formulazione con il contenitore è dimostrata, inoltre, anche dalla stabilità del prodotto nel contenitore primario.

I test di migrazione sono effettuati con determinati solventi e metodi secondo le seguenti norme di riferimento: CEN EN 1186-5 CEN EN 1186-4) e CEN method EN 13130-1

Per la redazione dei protocolli di questi tests si fa riferimento a:

- Circolare ministeriale n. 84 del 28.12.1977;
- Decreto Ministeriale del 21.03.1973, Sezione I, Allegato IV e ss. mm. ii.
- (Supplemento alla Gazzetta Ufficiale n. 104 del 20.04.1973);
- Regolamento (UE) n. 10/2011 della Commissione del 14.01.2011 riguardante i materiali e gli oggetti di materie plastiche destinati a venire in contatto con i prodotti alimentari;
- Regolamento Cosmetico 1223/2009, art. 17, relativo alle Tracce di sostanze vietate (Allegato I parte A, punto 4: Impurezze, tracce, informazioni sul materiale da imballaggio).

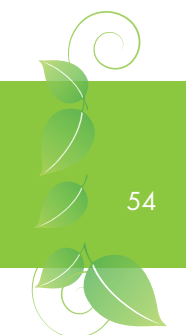
I tests di migrazione si eseguono utilizzando 4 diversi solventi:

- olio di oliva;
- acqua distillata;
- acido acetico 3% in soluzione acquosa;
- soluzione acquosa di alcol etilico al 10%, 20%, 50%.

In questo modo si determinano quali solventi sono incompatibili con i materiali di confezionamento primario, in modo da potersi orientare nella scelta del contenitore primario.

Dopo aver individuato il contenitore idoneo per il dispositivo, il fabbricante deve effettuare un test di compatibilità tra il materiale di confezionamento primario e il dispositivo, sia esso in forma liquida, solida, gelificata o in pasta o crema.

I tests consigliati sono le prove accelerate in termostato: esse permettono di determinare se il contenitore rilascia delle impurezze.

In base alle informazioni ricevute dal fornitore di materiali di confezionamento primario ed alle caratteristiche chimico-fisiche delle materie prime che compongono la formulazione, si stabilisce un protocollo per la determinazione o verifica della migrazione di sostanze dal contenitore in plastica o in resina al prodotto che contiene e di compatibilità fra contenitore e prodotto.

Un ruolo importante riveste la temperatura: quindi, durante la definizione del protocollo del test di migrazione, bisogna valutare se il prodotto può subire variazioni a basse o ad alte temperature.

Le analisi sul prodotto consigliate per verificarne la compatibilità con il contenitore primario sono:

- test di verifica delle caratteristiche organolettiche (odore, colore, sapore);
- pH;
- viscosità;
- densità;
- verifica di eventuali precipitati che devono essere identificati, ed eventualmente quantificati;
- caratterizzazione chimica delle impurezze presenti attraverso il confronto dei risultati del test sul prodotto prima e dopo il contatto.

È consigliabile eseguire la convalida del contenitore primario (nel paragrafo 6 successivo).

Se, per esempio, si esegue un'analisi in HPLC, si confrontano i grafici prima e dopo il contatto del prodotto con il contenitore e si eseguono dei test identificativi delle impurezze rilevabili.

Se il dispositivo medico contiene una sostanza ad attività antimicrobica (un conservante) devono essere verificate anche le proprietà del conservante (APE test: Test di efficacia del conservante, come da Ph. Eur.), mediante un *challenge test* sul prodotto al termine del test di compatibilità.

Se il dispositivo medico contiene una sostanza farmacologicamente attiva, devono esserne determinate quantitativamente le impurezze e può essere utile verificare se e come, a contatto con il contenitore, il profilo delle impurezze subisce delle variazioni.

6. CONVALIDA DEL CONTENITORE PRIMARIO

Il processo di sviluppo e, successivamente, la fabbricazione del dispositivo medico includono la scelta del contenitore primario e del sistema di imballaggio, che permetta al dispositivo stesso di mantenere le proprie caratteristiche chimico/ fisiche ed i requisiti igienici voluti, durante il periodo di validità. Il sistema e il processo di confezionamento e la loro convalida sono, pertanto, aspetti critici nella fabbricazione del dispositivo medico. È, infatti, la combinazione tra i componenti del dispositivo medico e del suo sistema di confezionamento ad assicurare che il prodotto arrivi all'utilizzatore finale in condizioni tali da esplicare le proprie prestazioni in totale sicurezza.

Considerando l'ampio panorama dei materiali che possono essere utilizzati per il confezionamento primario (tubetti, flaconi, bottiglie, siringhe, blister, buste di accoppiato, ecc.) e delle svariate forme farmaceutiche in cui possono essere prodotti i dispositivi medici (soluzioni, creme, gel, garze, spray, schiume ecc.), si riportano di seguito i requisiti minimi che il fabbricante deve considerare al momento della convalida del proprio sistema di confezionamento.

La distinzione fondamentale da attuare è tra i sistemi di confezionamento di dispo-

sitivi medici sterili e non sterili: infatti, nel primo caso, il sistema di confezionamento primario è a tutti gli effetti un "sistema barriera" che garantisce il mantenimento della sterilità del prodotto.

La convalida per i dispositivi medici non sterili deve contenere:

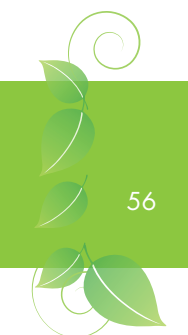
- la descrizione dettagliata del confezionamento primario;
- le specifiche dei materiali del confezionamento primario;
- la dimostrazione della compatibilità del materiale di confezionamento primario con il dispositivo e con il sistema di etichettatura;
- la giustificazione del periodo di validità, se del caso, in relazione alle prestazioni del dispositivo (i risultati degli studi di stabilità).

La convalida per i dispositivi medici sterili fa riferimento a specifiche norme tecniche a seconda che essi siano dispositivi medici sterilizzati in fase terminale (norma di riferimento: EN ISO 11607-1 e -2) o dispositivi medici la cui sterilità sia ottenuta tramite lavorazione asettica come filtrazione / riempimento asettico / liofilizzazione (norma di riferimento: serie EN ISO 868). In qualsiasi caso i contenuti minimi della convalida saranno:

- la descrizione dettagliata del sistema di imballaggio;
- le specifiche degli articoli di imballaggio, cioè natura e qualità dei materiali, caratteristiche fisiche e chimiche, biocompatibilità, conformità alle norme e alle monografie della Farmacopea europea;
- la dimostrazione della compatibilità con il dispositivo e con il processo di sterilizzazione;
- la dimostrazione della compatibilità del processo di sterilizzazione con il sistema di etichettatura e di stampa o scrittura nell'ambito della durata di validità prevista per il dispositivo medico;
- la descrizione della chiusura del contenitore primario e secondario;
- le proprietà e descrizione del sistema di barriera sterile;
- i test sulle prestazioni effettuate dopo la sterilizzazione (resistenza delle saldature, larghezza della sigillatura, caratteristiche di pelabilità, ecc.)
- il mantenimento dello stato di sterilità tramite la verifica dell'integrità del sistema di barriera sterile e del mantenimento della sterilità del dispositivo medico al termine della durata di validità proposta.

7. CONCLUSIONI

La fase di controllo di un dispositivo medico a base di sostanze riveste grande importanza, perché permette di determinare la conformità del prodotto ai requisiti essenziali stabiliti dal fabbricante.

In fase di progettazione devono essere stabilite le specifiche delle materie prime e del prodotto finito confezionato ed i relativi metodi di controllo. I controlli di routine devono essere stabiliti in base ai risultati dell'analisi dei rischi sul prodotto finito (per esempio, il tipo di materie prime impiegate, i dati di stabilità sul prodotto finito ecc.) ed alla necessità di monitorare le caratteristiche maggiormente significative per la qualità, l'efficacia e la sicurezza del prodotto.

I controlli sulle materie prime (analisi chimiche, fisiche e microbiologiche) devono essere eseguiti prima della produzione e devono essere riportati all'interno dei Fascicoli Tecnici. I materiali di confezionamento primario devono essere corredati di prove sulla migrazione di sostanze dal contenitore al prodotto in esso contenuto e deve essere testata la compatibilità tra confezionamento primario e prodotto finito.

Le prove di stabilità, che permettono di determinare la validità nel tempo del dispositivo (scadenza) e le appropriate condizioni di immagazzinamento, devono sempre essere eseguite prima dell'immissione sul mercato di un nuovo dispositivo o nei casi di modifica esemplificati al paragrafo 4. I controlli sulle materie prime, i controlli *in process* e le analisi sul prodotto finito riportati nel Fascicolo Tecnico devono essere fissati in base alla tipologia del dispositivo medico ed alle relative specifiche e, per il prodotto finito, devono essere eseguiti prima di rilasciare il lotto.

In conclusione, i dispositivi medici a base di sostanze richiedono controlli sulle materie prime, controlli *in process* e controlli sul prodotto finito che garantiscano un prodotto conforme alle prestazioni indicate e con caratteristiche di qualità e sicurezza.

CAPITOLO VI

VALUTAZIONE BIOLOGICA

1. PREMESSA

In questo Capitolo saranno analizzati alcuni aspetti inerenti la sicurezza di un dispositivo medico a base di sostanze. Uno dei principali aspetti della sicurezza è la compatibilità del prodotto con i tessuti dell'organismo con cui il dispositivo entra in contatto, detta "biocompatibilità". Secondo quanto richiesto dai requisiti essenziali, un dispositivo medico è biocompatibile se non provoca delle reazioni avverse quando viene messo a contatto con l'organismo.

I requisiti essenziali richiedono di valutare la biocompatibilità del dispositivo medico in relazione al tipo di contatto con l'organismo (su pelle o su mucosa, integra o lesa) e al tempo di contatto.

Ulteriori elementi che il fabbricante dovrà considerare nella valutazione della biocompatibilità del dispositivo medico a base di sostanze sono la composizione, le caratteristiche e la classe di rischio del dispositivo medico.

La valutazione biologica è necessaria al fine della valutazione complessiva dei rischi del dispositivo medico e contribuisce a identificare la presenza di rischi inaccettabili o di rischi di per sé accettabili, ma senza benefici certi ed adeguati.

Per la conduzione degli studi d biocompatibilità, il fabbricante può fare riferimento alle norme tecniche armonizzate. L'esecuzione delle prove di biocompatibilità secondo quanto indicato nelle norme di riferimento EN ISO 10993 presume la conformità del dispositivo medico ai Requisiti Essenziali di biocompatibilità.

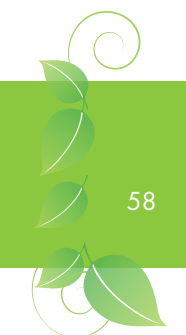
2. NORME DI RIFERIMENTO (SERIE EN ISO 10993)

Le norme tecniche della serie EN ISO 10993 sono specifiche per l'accertamento della biocompatibilità dei dispositivi medici.

Tali norme sono armonizzate e riconosciute a livello internazionale e danno una presunzione di conformità del dispositivo medico a base di sostanze ai Requisiti Essenziali della Direttiva Europea sui dispositivi medici; possono pertanto essere utilizzate come riferimento per la preparazione dei protocolli e lo svolgimento degli studi di biocompatibilità sui singoli componenti (materie prime) del dispositivo medico o sullo stesso dispositivo medico. La serie EN ISO 10993 costituisce un gruppo di 20 norme, che vengono continuamente aggiornate.

2.1. Le parti della norma

La norme della serie EN ISO 10993 consistono delle seguenti parti:

Parte 1	*Valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio*
Parte 2	*Requisiti per la protezione degli animali*

Parte 3	*Prove di genotossicità, carcinogenicità e tossicità sulla riproduzione*
Parte 4	*Scelta delle prove relative all' interazione col sangue*
Parte 5	*Prove per la citotossicità in vitro*
Parte 6	*Prove relative agli effetti locali dopo l'impianto*
Parte 7	*Residui di sterilizzazione a ossido di etilene*
Parte 8	*Selezione dei materiali di riferimento*
Parte 9	*Struttura per l'identificazione e la quantificazione dei prodotti potenziali di degradazione*
Parte 10	*Prove di irritazione e sensibilizzazione cutanea*
Parte 11	*Prove di tossicità sistemica*
Parte 12	*Preparazione dei campioni e materiali di riferimento*
Parte 13	*Identificazione e quantificazione di prodotti di degradazione di dispositivi medici a base di polimeri*
Parte 14	*Identificazione e quantificazione dei prodotti di degradazione dalle ceramiche*
Parte 15	*Identificazione e quantificazione dei prodotti di degradazione da metalli e leghe*
Parte 16	*Concezione di studi tossicocinetici per i prodotti di degradazione e le sostanze rilasciabili*
Parte 17	*Definizione dei limiti ammissibili per le sostanze rilasciabili*
Parte 18	*Caratterizzazione chimica dei materiali*
Parte 19	*Caratterizzazione chimico-fisica, morfologica e topografica dei materiali*
Parte 20	*Principi e metodi di prova immunotossicologica dei dispositivi medici*

Secondo le Direttive Europee del Nuovo Approccio il fabbricante ha la responsabilità di identificare le norme applicabili al proprio dispositivo medico.

La conformità alle suddette norme armonizzate rappresenta lo strumento più efficace per la valutazione della conformità del dispositivo medico ai Requisiti Essenziali di biocompatibilità. Qualora non bastassero a coprire qualche particolare aspetto del dispositivo, il fabbricante ha la responsabilità di condurre quelle prove che completano la valutazione biologica del prodotto.

2.2. Relazione tra la serie EN ISO 10993 e i Requisiti Essenziali

Applicare le norme tecniche della serie EN ISO 10993 dà presunzione di conformità ai punti 7.1, 7.2 e 7.5 dell'Allegato I (Requisiti Essenziali) della Direttiva 93/42/CEE.

La prima parte della ISO10993-1 descrive i principi generali che regolano la valutazione biologica dei dispositivi medici e la selezione delle prove che devono essere effettuate allo scopo di dimostrare la biocompatibilità del dispositivo medico.

Nella fase di sviluppo del dispositivo, il fabbricante deve tener conto delle proprietà dei materiali, tra cui le caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche.

Come si evince da una scorsa ai titoli delle norme EN ISO 10993, altri aspetti importanti per la valutazione biologica del dispositivo, per i quali vengono suggerite delle prove specifiche sono:

- i materiali di fabbricazione (le sostanze di cui è composto il DM);
- gli additivi previsti, i contaminanti e i residui di processo (ad esempio l'ossido di etilene in alcuni processi di sterilizzazione come da EN ISO 10993-7);
- le sostanze rilasciabili (come da EN ISO 10993-17);
- i prodotti di degradazione (come da EN ISO 10993-9, EN ISO 10993-13, EN ISO 10993-14, EN ISO 10993-15);
- gli altri componenti e le loro interazioni nel prodotto finito (ad esempio le impurezze degli ingredienti e la compatibilità con il contenitore);
- le proprietà e caratteristiche del prodotto finito.

I risultati delle prove devono essere riassunti ed interpretati nella valutazione biologica del dispositivo, che deve tenere in considerazione anche la composizione chimica dei materiali (come da norma EN ISO 10993-18).

Nella EN ISO 10993-1, i dispositivi medici sono suddivisi in categorie per facilitare la selezione delle prove più appropriate. Tali categorie dipendono dalla natura e durata del contatto con l'organismo dell'utilizzatore finale.

Le categorie di dispositivi medici rispetto alla natura del contatto sono:

a) dispositivi non a contatto;

b) dispositivi a contatto con una superficie (pelle, membrane mucose integre, superfici lese o compromesse);

c) dispositivi comunicanti con l'esterno (per contatto con circolazione sanguigna indiretta, tessuti ossei e dentina, circolazione sanguigna diretta);

d) dispositivi impiantabili.

Le categorie di dispositivi in base della durata del contatto si distinguono in:

a) dispositivi con esposizione limitata (non supera le 24 ore);

b) prolungata (il contatto è superiore alla 24 ore ma inferiore ai 30 giorni);

c) permanente (il contatto è maggiore di 30 giorni).

Si tenga presente che, secondo l'Allegato IX della Direttiva sui criteri di classificazione dei dispositivi medici, l'esposizione limitata (temporanea) corrisponde ad una durata continua non superiore a 60 minuti. Per definire meglio la durata del contatto al fine della classificazione del dispositivo medico occorre considerare la forma del dispositivo medico a base di sostanze. Per es. un gel vaginale avrà un tempo di contatto continuo con la mucosa vaginale sicuramente inferiore a 60 minuti poiché la forma gel alla temperatura corporea si trasforma rapidamente, mentre gli effetti possono durare per un periodo più prolungato. Tra le definizioni riguardanti i criteri di classificazione sono inclusi anche il breve termine (durata continua inferiore a 30 giorni) e il lungo termine (durata continua superiore a 30 giorni).

Nella valutazione di biocompatibilità il tempo minimo di contatto è di 24 ore. Questo tempo è funzionale alla valutazione della tollerabilità del dispositivo medico. Pertanto, nel caso del gel vaginale di durata temporanea citato sopra, la durata dell'esposizione da considerare per stabilire quali tests di biocompatibilità dovranno essere condotti sul dispositivo medico sarà di 24 ore.

In caso il dispositivo medico preveda delle esposizioni multiple (per es. 2 o 3 applicazioni/somministrazioni al dì), dovrà essere valutata anche la dose totale a cui esporre l'animale.

3. SCHEMA DELLA SERIE EN ISO-10993 E POSSIBILI CRITICITÀ

Nella prima parte della EN ISO 10993-1 è riportato il diagramma di flusso che descrive un approccio sistematico alla valutazione biologica dei dispositivi medici.

Seguendo il flusso, si nota come la prima fase critica della valutazione dipenda dalla caratterizzazione del materiale che, se necessario, può essere condotta in conformità alla EN ISO 10993-18. Successivamente, occorre verificare la presenza sul mercato di un dispositivo analogo, avente cioè le stesse caratteristiche e tipo di contatto.

Se sono reperibili sul mercato dispositivi analoghi (equivalenti), con un profilo di sicurezza adeguatamente documentato, i requisiti della norma si possono ritenere soddisfatti effettuando la valutazione biologica del nuovo dispositivo sulla base di dati di letteratura e/o di mercato riferiti al dispositivo equivalente.

Tale valutazione può portare ad escludere la necessità di effettuare delle prove di biocompatibilità, se si può dimostrare che i componenti impiegati nel nuovo dispositivo medico a base di sostanze sono gli stessi o sono presenti nelle stesse quantità ed hanno le stesse funzionalità e finalità all'interno della formulazione rispetto a quelli di dispositivi equivalenti in commercio.

Nella pagina seguente si riporta il flusso descritto nella EN ISO 10993-1.

START
1.0
Is there either direct or indirect contact?
no
ISO 10993-1 does not apply
yes
4.2 4.3 6.1
Obtain device material. Identification and chemical characterization shall be considered (ISO 10993-18)
yes
6.1
Is the material same as in commercially available device?
yes
6.1
Does the device have the same chemical composition?
yes
6.1
Are manufacturing and sterilization the same?
yes
Is the body contact the same?
yes
no
no
no
no
no
6.1
Is there sufficient justification and/or clinically relevant data (chemical and biological) for a risk assessment?
yes
6.1a
Do sufficient toxicology data exist for all chemicals in the material?
yes
6.1a
Do the data apply to chemical mixtures
yes
6.1a
Are the data relevant for dose and route of exposure?
yes
no
no
no
no
4.2 6.1 7.0
Perform further evaluation of device based on chemical nature of material and type and duration of contact
yes
yes
Selection of biological tests (Annex A)
Testing and/or justificationfor omitting suggested tests
Perform biological evaluation (Annex A)
Biological evaluation complete

Per la selezione delle prove necessarie per effettuare la valutazione biologica, il flusso rimanda all'Allegato A della EN ISO 10993-1.

Quando non è possibile dimostrare l'equivalenza tra il nuovo dispositivo e quello analogo in commercio, si dovrà eseguire una batteria di studi di biocompatibilità sul nuovo dispositivo medico in base al tipo e alla durata di contatto previsto con l'organismo, così come indicato nel sopracitato Allegato A.

4. PROVE DI BIOCOMPATIBILITÀ

La tabella dell'Allegato A della EN ISO 10993-1, riportata di seguito, fornisce un indispensabile strumento che permette di identificare le prove di biocompatibilità che devono essere eseguite per ciascun dispositivo in base alle categorie di tipo e durata del contatto. La citotossicità, la sensibilizzazione, l'irritazione e la reattività intracutanea sono, a parte poche eccezioni, richieste per tutte le categorie di tipo e durata del contatto dei dispositivi.

Medical device caticorization by			Biological effets							
Category	Contact	Contact duration (see 5.3) A- limited (<24 h) B - prolonged (>24 h + 30 d) C - permanent (>30 d)	Citotoxicity	Sensitixzation	Irritation or intracutaneous reactivity	Systemic toxicity (acute)	Subchtronic toxicity (subacute toxicity)	Genotoxicity	Implantation	Haemocompatibility
Surface device		A	x[a]	x	x					
		B	x	x	x					
		C	x	x	x					
	Mucosal membrane	A	x	x	x					
		B	x	x	x					
		C	x	x	x		x	x		
	Breached or com-promised surface	A	x	x	x					
		B	x	x	x					
		C	x	x	x		x	x		
External communicating device	Blood path, indirect	A	x	x	x	x				
		B	x	x	x	x				x
		C	x	x		x	x	x		x
	Tissue/bone/ dentin	A	x	x	x					
		B	x	x	x	x	x	x	x	
		C	x	x	x	x	x	x	x	
	Circulating blood	A	x	x	x	x				x
		B	x	x	x	x	x	x	x	x
		C	x	x	x	x	x	x	x	x
Implant device	Tissu e bone	A	x	x	x					
		B	x	x	x	x	x	x	x	
		C	x	x	x	x	x	x	x	
	Blood	A	x	x	x	x	x		x	x
		B	x	x	x	x	x	x	x	x
		C	x	x	x	x	x	x	x	x
a) The crosses indicate data endpoints that can be necessary for a biological safety evaluation, based on a risk analysis. Where existing data area adequate, additional testing is not required.										

Dal punto di vista pratico, la valutazione della sicurezza biologica di un componente e/o di un dispositivo si realizza mediante una serie di prove che comprendono:

1) prove *in vitro* o *ex-vivo* (con cellule e tessuti di origine animale e/o umana)
2) prove *in vivo* su animali e indagini cliniche.

A questo scopo, sono brevemente descritte nella prima parte della EN ISO 10993-1 tutte le prove con riferimento alla parte specifica che descrive nel dettaglio le modalità di esecuzione di ciascuna prova (vedi Paragrafo 2.1).

A causa della diversità dei dispositivi, non tutte le prove identificate dalle norme per una determinata categoria sono necessarie o semplicemente di pratica attuazione. Per contro, le prove suggerite dalle norme non sempre possono essere ritenute esaustive.

Spetta al fabbricante, in base a quanto emerso dall'analisi dei rischi, identificare se e quali prove supplementari (per es. tossicità cronica, effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo ecc.) devono essere svolte.

5. VALUTAZIONE ED INTERPRETAZIONE DEI DATI

La valutazione della biocompatibilità di un dispositivo medico, in accordo alle norme EN ISO 10993, deve comprendere l'analisi di tutti i risultati delle prove effettuate e delle evidenze bibliografiche.

Non di rado, la prova effettuata per verificare la citotossicità secondo la EN ISO 10993-5 mostra un effetto citotossico del dispositivo, con un grado di reattività diverso da zero e una parziale riduzione della vitalità delle cellule.

La verifica della citotossicità è una prova che ha la finalità di valutare i danni biologici acuti provocati dalle sostanze rilasciate dal dispositivo medico tramite l'osservazione degli effetti che questi producono su cellule di mammifero coltivate *in vitro* su un mezzo nutriente.

La prova può essere effettuata ponendo il campione del dispositivo medico o di un suo estratto (metodo di eluizione) a diretto contatto con la coltura cellulare.

Sempre secondo la EN ISO 10993-5, nella valutazione qualitativa il raggiungimento di un grado di reattività maggiore di 2 è considerato un effetto citotossico, così come nella valutazione quantitativa lo è una riduzione della vitalità delle cellule di oltre il 30%.

È importante sottolineare, per una corretta interpretazione dei risultati, che qualsiasi effetto citotossico deve essere interpretato.

La prova di citotossicità dà un'indicazione del potenziale citotossico in vitro e deve essere considerata in relazione ai dati di biocompatibilità in vivo. Se le prove in vivo di irritabilità cutanea e di sensibilizzazione non evidenziano alcuna tossicità dei componenti e/o del dispositivo medico, il risultato ottenuto nella prova di citotossicità non inficia la sicurezza del dispositivo e il fabbricante ne tiene conto nella valutazione dell'intero rapporto rischio-beneficio del dispositivo medico.

Un risultato "positivo" nella prova di citotossicità può dipendere da alcuni fattori quali una citotossicità intrinseca dei componenti del dispositivo medico, o dal metodo sperimentale proposto dalla norma che non considera la destinazione d'uso

del dispositivo medico e/o le sue caratteristiche chimico-fisiche (osmolarità, pH). Il protocollo della prova, quindi, deve tenere in considerazione il comportamento del dispositivo in condizioni simili a quelle dell'ambiente biologico di destinazione.

5.1. Citotossicità di una sostanza intrinsecamente citotossica

Dispositivi medici quali i cerotti, possono mostrare un leggero effetto citotossico a causa degli adesivi all'ossido di zinco o per la struttura in tela che subisce in alcuni casi trattamenti chimici come sbiancamenti, colorazioni e lavaggi lasciando residui che in una prova così sensibile come la citotossicità possono evidenziare reazioni. Se il dispositivo non è destinato ad essere applicato su cute lesa (per es. i rocchetti), il risultato della prova di citotossicità non inficia la sicurezza del dispositivo, fermo restando l'obbligo del fabbricante a ricercare componenti sempre più idonei ad abbassare il rischio che il dispositivo medico risulti biologicamente incompatibile.

Ugualmente, alcune sostanze hanno attività intrinseche antimicrobiche e possono risultare citotossiche a certe concentrazioni. Il fabbricante potrà impiegare tali sostanze nel dispositivo purché abbia considerato questo aspetto nell'analisi dei rischi, abbia ridotto il rischio a un livello accettabile (per es. impiegando concentrazioni che non abbiano causato effetti tossici nelle sperimentazioni in vivo sugli animali) e abbia confermato un rapporto rischio/beneficio favorevole all'impiego del dispositivo.

In questi casi il fabbricante potrebbe anche non eseguire la prova di citotossicità sul dispositivo medico riportandone la giustificazione nella valutazione di biocompatibilità del dispositivo.

5.2. Citotossicità dovuta alle condizioni sperimentali

Un'altra condizione, frequente nei dispositivi medici a base di sostanze, è quella di un dispositivo non contenente sostanze intrinsecamente citotossiche, ma che, nelle condizioni sperimentali, diano falsi positivi perché le condizioni sperimentali non rispecchiano l'ambiente in cui il dispositivo verrà a contatto con l'organismo.

Ad esempio, un dispositivo caratterizzato da un'elevata osmolarità o avente pH diverso da quello delle colture cellulari, può mostrare un'apparente citotossicità del prodotto, anche se la citotossicità è dovuta al contatto del prodotto a concentrazioni e per tempi diversi dalle condizioni reali. In questo caso, è necessario identificare condizioni sperimentali più simili alle condizioni in cui dovrà essere impiegato il dispositivo o una sostanza di riferimento più appropriata, che permetta al fabbricante di fare le dovute considerazioni. Il controllo positivo che solitamente si usa per la citotossicità è il lattice, (sostanza che nelle condizioni sperimentali indicate dalla norma è citotossica) e il dispositivo medico è solitamente applicato tal quale sulle cellule per 24 ore (situazione che non rispecchia la realtà visto che le sostanze sono generalmente diluite appena applicate e possono essere lavate via dal sito di applicazione).

Se venisse ritenuto necessario, si potrebbe eseguire la prova con più diluizioni del campione sperimentale (prodotto tal quale, diluito 1:2, diluito 1:5, diluito 1:10) a concentrazioni note dei componenti. In queste condizioni, si noterà prima di tutto l'andamento della citotossicità del dispositivo medico in relazione alla sua concentrazione. Quando il potenziale citotossico cala drasticamente con la diluizione e non segue un andamento proporzionale dose-dipendente, significa che dipende

dalle caratteristiche chimico-fisiche del dispositivo medico, o da altri motivi, ma non alla tossicità intrinseca del DM.

6. CONCLUSIONI

Particolare attenzione va posta non solo alla scelta delle prove ma ai metodi di prova impiegati nella valutazione biologica, che devono essere sensibili, precisi ed accurati.

È richiesto dalla norma EN ISO 10993 che le prove di biocompatibilità vengano eseguite in laboratori accreditati che operano in GLP o in conformità alla EN ISO 17025 e siano riproducibili.

CAPITOLO VII

FABBRICAZIONE: DEFINIZIONE DEI CONTROLLI *IN PROCESS* E CONVALIDA DI PROCESSO

1. PREMESSA

Nel pianificare la realizzazione del prodotto, il fabbricante deve stabilire gli obiettivi e i requisiti di qualità in accordo con la gestione del sistema di qualità aziendale. Già nella fase di sviluppo del prodotto, durante l'elaborazione dello *scale up* industriale, devono essere identificati tutti gli aspetti e le fasi che potrebbero contenere criticità o complessità operative. Ovviamente, una corretta ed adeguata progettazione dello scale up industriale del nuovo prodotto dovrà trovare riscontro poi nella fase di validazione del processo produttivo. Sono oggetto del presente Capitolo alcuni spunti di riflessione sulla convalida del processo produttivo, la formazione del personale addetto alla fabbricazione, l'attività di auditing interno, il problema della *cross-contamination* e l'importanza dell'implementazione di procedure di pulizia adeguate, i requisiti di sterilità, la tracciabilità dei materiali impiegati e l'identificazione delle varie fasi produttive e, infine, i controlli di fabbricazione.

2. ATTIVITÀ RELATIVE AD UNA FABBRICAZIONE CONFORME AI REQUISITI NORMATIVI DI UN DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI SOSTANZE

2.1. Convalida di processo

La convalida di processo è il meccanismo o attività che fornisce la prova documentata che il processo di produzione, condotto entro parametri prestabiliti, è ripetibile in modo standardizzato e che il prodotto ottenuto è conforme al tipo descritto nell'attestato di certificazione CE e ai requisiti essenziali applicabili della Direttiva.

Nel caso di un dispositivo medico a base di sostanze, è opportuno eseguire la convalida di processo per standardizzarne il metodo di produzione, *batch size* e le specifiche chimico-fisiche.

Il protocollo di convalida deve essere definito e condotto in accordo con quanto previsto nella progettazione del piano di produzione.

I criteri del protocollo di convalida variano a seconda della complessità del processo di produzione e a seconda della criticità, per esempio nel caso in cui il processo preveda la sterilizzazione.

L'organizzazione deve prevedere delle figure responsabili della validazione del processo di produzione.

Le responsabilità della validazione di un processo produttivo possono essere così suddivise:

- responsabilità della convalida di processo;
- responsabilità del protocollo di validazione;
- responsabilità del rilascio dei lotti ai fini dell'immissione in commercio.

La funzione che garantisce la corretta applicazione della procedura dovrà stabilire:

- i criteri per la revisione e l'approvazione del processo;
- l'approvazione degli strumenti e della qualifica del personale;
- l'uso di metodi specifici e procedure;
- le condizioni che comportano una eventuale ri-validazione.

Per esempio la validazione di un processo produttivo viene effettuata:

- all'avvio della produzione del dispositivo medico;
- nel caso in cui siano state apportate significative variazioni di formula o significative variazioni di processo o degli impianti produttivi;
- nel caso in cui siano variate le specifiche delle materie prime che possono influenzare l'efficacia del processo produttivo.

Il processo produttivo risulta validato se ne viene confermata la riproducibilità standardizzata e se gli esiti dei controlli analitici *in-process* e sul prodotto finito risultano conformi alle specifiche definite.

Successivamente il metodo di produzione validato dovrà essere formalizzato e approvato dalla funzione responsabile.

2.2. Formazione del personale

La formazione e l'addestramento sono elementi strategici per il miglioramento della professionalità dei Collaboratori e dei prodotti dell'Azienda.

L'organizzazione dovrà:

- individuare la necessità di formazione tecnica e specifica dei propri collaboratori e prevedere un programma di addestramento e/o formazione;
- redigere un piano di formazione all'inizio di ogni anno;
- attuare gli interventi formativi necessari;
- verificare il corretto apprendimento delle procedure da parte degli operatori.

Gli eventi di formazione o addestramento devono essere documentati.

L'efficacia degli interventi formativi ed il conseguente livello di competenza acquisita devono essere valutati con diverse modalità, in funzione della tipologia degli interventi effettuati. Precisamente:

- tests effettuati alla fine dell'evento formativo;
- prove pratiche;
- monitoraggi dell'efficacia a lungo termine dell'addestramento.

Sia gli interventi di formazione realizzati (dati del corso) che la loro efficacia devono essere registrati regolarmente.

2.3. Audit interni

Una corretta gestione del Sistema di Qualità prevede l'implementazione di un programma di audit interni ad opera di valutatori (auditors) della qualità, opportunamente addestrati.

Le verifiche ispettive programmate sono quelle prestabilite su base annuale in modo da coprire tutte le attività della produzione.

Il piano annuale viene normalmente preparato dal Responsabile dell' Assicurazione Qualità, che lo verifica per la fattibilità con i responsabile della Produzione.

Le verifiche ispettive non programmate sono quelle non comprese nel programma annuale e vengono effettuate a seguito di esigenze particolari (per es. rilevazioni di non conformità nel processo produttivo, cambiamenti procedurali nell'ambito del processo produttivo, ecc.)

È utile redigere un piano di monitoraggio da seguire durante l'ispezione. Nel programma della visita ispettiva è generalmente prevista la verifica dell'applicazione di tutti i punti della procedura interna alla quale la Produzione e il relativo responsabile di funzione devono adeguarsi.

Al termine della verifica ispettiva, sarà redatto e firmato il rapporto dell'ispezione. Nelle vertifiche successive si controllerà l'attuazione delle azioni correttive intraprese in seguito ai precedenti audit.

Le modalità devono essere stabilite e descritte da procedure interne.

Per la conduzione degli audit è consigliabile fare riferimento alla norma UNI EN ISO 19011:"*Linee guida per audit di sistemi di gestione*"

2.4. Procedura di pulizia

La procedura di pulizia degli impianti, qualunque essa sia (lavaggio, clearance, sanitizzazione), deve essere la più idonea in base alle prove effettuate in laboratorio e deve descrivere le sostanze e/o i prodotti impiegati, la loro concentrazione durante la produzione del dispositivo medico, i tempi e le modalità con cui essi vengono in contatto con le superfici.

La pulizia deve essere effettuata anche sui contenitori /solutori / miscelatori dove avviene la produzione del *bulk*.

I contenitori puliti dei *bulk* devono essere stoccati in modo adeguato ed in locali appropriati, protetti dalla contaminazione della polvere con idonee coperture.

La pulizia si esegue tra una lavorazione e l'altra e deve essere generalmente validata. Il protocollo delle operazioni di pulizia deve contenere almeno i seguenti elementi:

- l'obiettivo del processo di convalida;
- le indicazioni delle linee guida, norme tecniche e normativa di riferimento applicabili;
- la compatibilità del metodo di pulizia e dei materiali del dispositivo medico, con particolare attenzione ad eventuali interazioni con le sostanze in esso incluse;
- l'individuazione dei contaminanti/residui (chimici, particolati e microbiologici) provenienti dal processo di produzione del prodotto e dal processo di pulizia (in paragrafo 2.5 *Cross-contamination*);
- una *cross-reference* alla procedura di pulizia sopradescritta;
- il numero minimo di volte in cui bisogna applicare il protocollo per soddisfare la convalida;
- la descrizione degli impianti e/o macchinari a cui si applica il protocollo;

- i *markers* (chimici o biologici) da titolare e le relative procedure analitiche per verificare l'avvenuta pulizia;
- il piano di campionamento e le modalità dello stesso;
- i risultati attesi;
- l'eventualità di una riconvalida dopo un adeguato intervallo temporale (per es. convalida annuale per sterilizzazione o semestrale per sanitizzazione chimica).

Successivamente, in caso di esito positivo della convalida, le istruzioni operative definitive di pulizia dovranno essere formalizzate dalla funzione responsabile (per es. Ricerca & Sviluppo o Laboratorio Microbiologico).

Una volta eseguita la pulizia, riveste una notevole importanza l'etichettatura, su cui deve essere riportata, oltre alla dicitura "pulito" o "cleaned", anche la data dell'ultima lavorazione effettuata con il riferimento del lotto e la sigla dell'operatore.

Nel Fascicolo Tecnico si può fare riferimento al protocollo di pulizia utilizzato nella linea di produzione riportandone la codifica interna prevista dal Sistema di Qualità aziendale.

2.5. Cross-contamination

La *cross-contamination* è descritta come la contaminazione di materie prime o di residui di prodotti derivanti da altre lavorazioni. Può derivare da un rilascio non controllato proveniente dagli operatori, per esempio dai camici, o da apparecchiature non perfettamente pulite.

Pertanto dovrà essere implementata e validata una procedura di pulizia per eliminare l'inquinamento chimico e/o microbiologico e/o fisico dalle apparecchiature.

Per quanto riguarda la contaminazione derivante dall'operatore, quest'ultimo dovrà essere stato istruito e dovranno essere redatte istruzioni operative al riguardo nella rispettiva procedura operativa.

Le procedure di *cleaning* e di addestramento ad essa rappresentano un fattore di primaria importanza in quei siti produttivi dove sono previste produzioni di dispositivi medici di diversa tipologia e complessità e devono essere controllate da un'attenta analisi dei rischi.

2.6. Processo di sterilizzazione

La sterilizzazione è l'esempio di un processo che non può essere verificato unicamente mediante i controlli di routine sul dispositivo medico. Pertanto, i processi di sterilizzazione devono essere convalidati prima dell'immissione in commercio del dispositivo medico ed il processo stesso deve essere strettamente controllato e monitorato.

I metodi e le relative norme internazionali per ottenere un dispositivo medico sterile sono molteplici e coprono tutte le fasi che vanno dallo sviluppo alla convalida, nonché al controllo sistematico del processo di sterilizzazione o del processo di fabbricazione asettica di un dispositivo medico.

Di seguito sono indicati in linea generale i contenuti della convalida di sterilizzazione che devono essere sempre accompagnati dalla convalida del "sistema barriera"

costituito dal confezionamento primario del dispositivo medico.

Nella convalida di sterilizzazione è opportuno che siano presenti:

- il metodo applicato per la determinazione della carica batterica (conteggio / identificazione dei microrganismi) e il rapporto di convalida del metodo;
- la descrizione del processo di sterilizzazione e il rapporto di convalida del metodo secondo le norme applicabili in materia:
  - sterilizzazione a vapore (EN ISO 17665);
  - sterilizzazione a ossido di etilene (OE) (EN ISO 11135);
  - sterilizzazione per irradiazione a raggi gamma / beta (EN ISO 11137-1 & -2);
  - sterilizzazione per sistemi di filtrazione in asepsi (EN 13408);
  - sterilizzazione con sterilizzanti chimici liquidi (EN ISO 14160);
- le misure per il mantenimento dell'efficacia del processo (es: carica batterica, residui di OE, ri-validazione, verifiche dose di sterilizzazione, ecc);
- il metodo applicato per l'individuazione di pirogeni o endotossine batteriche e validazione del metodo.

Poiché il metodo di inattivazione dei contaminanti biologici, anche se adeguatamente convalidato e controllato, non è l'unico fattore associato alla dimostrazione della sterilità, il fabbricante potrà realmente considerare "convalidata" la sterilità del proprio dispositivo medico solo se sono rispettati i requisiti microbiologici delle materie prime utilizzate (vedi Capitolo III) e della loro conservazione e controllo, dell'ambiente di produzione e di confezionamento del dispositivo e del suo sistema di confezionamento.

2.7. Tracciabilità dei materiali utilizzati in produzione e identificazione delle fasi di lavorazione

Il fabbricante deve garantire l'identificazione dei propri dispositivi medici ed assicurare la tracciabilità di tutte le fasi della loro realizzazione.

Il fabbricante deve poter:

- identificare, in ogni stadio di lavorazione, le materie prime impiegate (per es. per un riesame in caso di non conformità del prodotto constatata a posteriori);
- collegare ogni lotto di prodotto finito alla sua documentazione di lavorazione e di controllo, in modo da poter ricostruire a posteriori ogni fase della lavorazione del prodotto;
- rilevare eventuali difetti nel processo produttivo per poter applicare le azioni correttive necessarie;
- evidenziare eventuali punti critici del processo produttivo per poter attuare delle azioni preventive rivolte al miglioramento.

L'identificazione dell'identità e dello stato di tutti i materiali impiegati durante la lavorazione deve essere effettuata dagli operatori secondo quanto indicato nelle istruzioni operative e in accordo alla relativa procedura di sistema (POS) del fabbricante.

La scheda di lavorazione di un dispositivo medico (*batch record*) deve riportare tutti i materiali utilizzati, sia materie prime che materiali di confezionamento.

Accanto a ciascuna voce dovrà essere riportato il numero di lotto e/o una data che identifichi il materiale utilizzato per la produzione del dispositivo medico.

Il fabbricante deve essere in grado, dati una materia prima o un qualsiasi materiale di confezionamento, di risalire a tutti i lotti di uno stesso dispositivo medico o di vari dispositivi medici dove sono stati utilizzati. La tracciabilità dei materiali di un dispositivo medico è sempre richiesta, ma assume un peso tanto maggiore quanto più elevata è la classe di rischio del dispositivo.

Nel caso di processi affidati a terzi, i requisiti di tracciabilità devono essere espressi nei contratti di fornitura e nei capitolati tecnici formalizzati con il fornitore.

2.7.1. Controlli in-process

La definizione dei controlli *in-process* presuppone una valutazione del rischio del metodo di produzione.

Durante la produzione devono essere effettuati tutti i controlli secondo quanto stabilito nel Capitolato Tecnico per ciascuna fase di lavorazione.

Il passaggio del prodotto alla fase successiva deve avvenire soltanto dopo il completamento, con esito positivo, dei controlli previsti per la fase di lavorazione in essere. I risultati di tali controlli devono essere conformi ai criteri di accettazione stabiliti.

Durante il processo di ripartizione, i controlli in process dovranno garantire la quantità di prodotto ripartito in ciascun contenitore primario secondo metodi statistici mediante la campionatura e la pesatura del dispositivo medico.

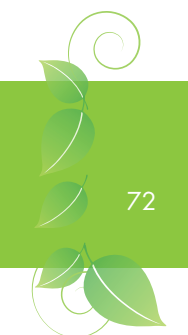
3. CONCLUSIONI

La produzione di un dispositivo medico è un processo chiave nella sua realizzazione, nel senso che deve contenere in sé tutte le operazioni che ne garantiscano la qualità e la riproducibilità standardizzata. Deve essere pianificata accuratamente, determinando con precisione tutti gli obiettivi qualitativi e i requisiti del prodotto. Per ottenere ciò, è necessario stabilire sin dall'inizio come condurre tutti i processi che portano alla sua realizzazione, con il supporto di documenti, procedure, e istruzioni operative, compresa la gestione del rischio relativa al processo in esame.

Devono essere stabilite le condizioni per il rilascio, la distribuzione e il controllo post-vendita secondo i requisiti contenuti nella normativa vigente e, se del caso, secondo "requisiti aggiuntivi" stabiliti dal fabbricante.

Tutte le operazioni devono essere registrate; tutti i documenti e le schede compilate durante le lavorazioni faranno parte del *batch record*.

Il fabbricante ha l'obbligo di conservare i documenti di produzione per il periodo previsto dalla Direttiva sui dispositivi medici a seconda del tipo di dispositivo (fino ad un massimo di 15 anni). I controcampioni di ciascun lotto vanno altresì conservati per un periodo che può dipendere anche dalla validità del prodotto.

Nel caso in cui il dispositivo medico venga prodotto da un officina terzista, il fabbricante deve procurarsi la sopracitata documentazione o, in alternativa, deve concordare con tale officina la conservazione e reperibilità della documentazione di produzione per il periodo previsto dalla Direttiva.

La raccolta e la conservazione dei dati di produzione secondo le modalità soprain-dicate costituiscono una garanzia di qualità del dispositivo medico in commercio, a tutela dell'utilizzatore e dello stesso fabbricante in caso di reclami sul prodotto.

Un processo di produzione convalidato costituisce la migliore garanzia per il fab-bricante, che si assume la responsabilità di dichiarare la conformità del dispositivo medico ai requisiti essenziali della Direttiva.

CAPITOLO VIII

VALUTAZIONE CLINICA

1. PREMESSA

L'Allegato X del Decreto Legislativo 46/97 del 24 Febbraio 1997 come modificato dal Decreto Legislativo 37/10 del 25 Gennaio 2010, specifica che la conferma del rispetto dei requisiti relativi alle caratteristiche ed alle prestazioni in condizioni normali di utilizzazione del dispositivo, nonché la valutazione degli effetti collaterali e dell'accettabilità del rapporto benefici/rischi devono basarsi, in linea di principio, su dati clinici. La linea guida "NB-MED/2.7/1 *Clinical evaluation: a guide for Manufacturers and Notified Bodies*" intende per dati clinici tutti i dati rilevanti per i vari aspetti di funzionalità e sicurezza del dispositivo medico. Possono pertanto essere inclusi i dati relativi a indagini cliniche prospettiche o retrospettive, dati provenienti dall'esperienza di mercato del dispositivo o di dispositivi simili (equivalenti), dati di letteratura scientifica sul dispositivo (per es. pubblicazioni di studi spontanei sul dispositivo) o su prodotti simili.

Il fabbricante deve eseguire una valutazione clinica per tutti i dispositivi medici (indipendentemente dalla classe di rischio), secondo una "*procedura definita e metodologicamente valida*", come previsto dall'Allegato X del suddetto Decreto Legs., e per tutto il ciclo di vita del dispositivo.

La valutazione dei dati clinici o valutazione clinica è un requisito indispensabile per assicurare la conformità del dispositivo ai requisiti essenziali di efficacia e sicurezza durante il processo di marcatura CE; pertanto deve essere eseguita per tutti i dispositivi medici. Qualora non si ritenga opportuna la dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali in base ai dati clinici, occorre fornire una giustificazione idonea.

La valutazione clinica deve essere aggiornata periodicamente durante la fase di sorveglianza post-vendita. L'aggiornamento della valutazione clinica deve tenere in considerazione i risultati di eventuali *follow-up* clinici e delle informazioni di ritorno dal mercato sull'affidabilità e sicurezza del dispositivo. I dati clinici raccolti in fase di sorveglianza post-vendita attraverso un *follow-up* clinico hanno generalmente lo scopo di chiarire aspetti che possono rimanere irrisolti durante gli studi *pre-market*, come ad esempio la valutazione della sicurezza a lungo termine e dell'efficacia durante la pratica clinica.

La valutazione clinica deve, da un lato, verificare che le prestazioni del dispositivo medico siano adeguate alla destinazione d'uso proposta, dall'altro, valutarne gli effetti indesiderati nelle normali condizioni di utilizzo, stabilendo pertanto il rapporto benefici/rischi derivanti dall'impiego del dispositivo medico.

Inoltre, permette di verificare la sostanzialità e l'adeguatezza dei *claims* sull'attività dei vari ingredienti e del dispositivo medico, nonché la sua sicurezza, riportati nelle istruzioni per l'uso. Nel caso di tutti i dispositivi, ma in particolare dei dispositivi medici contenenti delle sostanze ad uso medicinale, cosmetico o alimentare, la valutazione clinica deve confermare la correttezza della classificazione del prodotto, deve cioè supportare i *claims* sull'attività primaria e ancillare dei componenti funzionali.

La valutazione clinica è un processo costituito da più fasi:

Passaggio I	identificazione e raccolta dei dati che possono provenire da indagini cliniche, ricerca bibliografica e/o esperienza clinica post-vendita sull'uso del dispositivo o dispositivi simili;
Passaggio II	valutazione e "pesatura" dei dati raccolti che ha l'obiettivo di determinare l'adeguatezza e il contributo dei dati alla valutazione clinica del dispositivo;
Passaggio III	analisi dei dati che dovrà dimostrare che i dati selezionati sono idonei e sufficienti a documentare l'efficacia e la sicurezza del dispositivo e a stabilire il rapporto rischi/benefici derivante dal suo impiego. Il fabbricante potrà stabilire se le prestazioni del dispositivo medico soddisfano i requisiti essenziali di efficacia e sicurezza, oppure se sarà necessario produrre ulteriori dati clinici.

e deve comprendere:

- un'analisi della patologia e della tipologia di pazienti a cui il dispositivo medico è destinato;
- un'analisi di tutte le caratteristiche del dispositivo legate alla sua efficacia e sicurezza (per es. il razionale della presenza di una sostanza medicinale o di derivati di origine animale);
- la dimostrazione dell'utilità del dispositivo nella destinazione d'uso proposta;
- tutti gli aspetti legati all'uso del dispositivo medico (per es. le modalità d'impiego, le avvertenze, le controindicazioni);
- un'evidenza scientifica a supporto dei *claims* sull'efficacia e sicurezza del dispositivo medico,
- una valutazione del rapporto benefici/rischi del dispositivo medico nella destinazione d'uso proposta, inteso anche come rapporto costo/benefici.

La valutazione clinica deve pertanto fare riferimento ai documenti sulla gestione dei rischi del dispositivo.

Il fabbricante deve disporre di figure specifiche competenti che siano in grado di condurre l'intero processo di valutazione in modo appropriato e che possano conseguire risultati attendibili.

2. SPERIMENTAZIONE CLINICA CON DISPOSITIVI MEDICI

2.1. Requisiti generali

La linea guida EN ISO 14155 e la MEDDEV 2.7/4 di riferimento per questo argomento, definiscono lo studio clinico come "*uno studio sistematico progettato e pianificato nei soggetti umani, intrapreso per verificare la sicurezza e/o le prestazioni di un dispositivo medico*"

Sulla base Decreto Legislativo 46/97 Allegato X pt. 2.1 l'obiettivo dello studio clinico è quello di verificare, nelle normali condizioni d'uso, che le prestazioni siano conformi a quelle assegnate dal fabbricante, di stabilire eventuali effetti secondari indesiderati e di valutare se questi possano rappresentare un rischio accettabile rispetto alle prestazioni per le quali il essere è destinato.

Lo sviluppo clinico deve svolgersi secondo un opportuno piano o protocollo in accordo con i principi etici internazionali.

I protocolli degli studi clinici devono:

- riflettere lo stato dell'arte delle conoscenze tecniche e scientifiche;
- essere progettati in modo da confermare le destinazioni d'uso stabilite dal fabbricante;
- comprendere una numerosità di pazienti tale da garantire la significatività dei risultati ottenuti o almeno l'attendibilità scientifica delle conclusioni;
- stabilire le procedure più adeguate all'utilizzo del dispositivo così come degli accessori o altri dispositivi previsti;
- prevedere condizioni d'uso quanto più possibile simili a quelle del normale utilizzo del essere;
- prendere in considerazione e dimostrare tutte le caratteristiche del dispositivo medico anche in termini di maneggevolezza, ergonomicità ed effetti sul paziente.

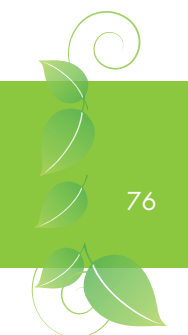
Gli studi clinici devono essere svolti generalmente da un medico responsabile specialista del settore, il quale assicura che lo studio clinico si svolga nel rispetto delle disposizioni di legge in materia e che tutti gli eventi avversi siano registrati e notificati a tutte le Autorità competenti dei paesi Europei coinvolti nello studio. Lo sperimentatore principale dovrà predisporre un rapporto finale nel quale vengono presentati ed analizzati criticamente tutti i dati ottenuti nel corso dello studio.

È necessario individuare il centro o i centri di sperimentazione. In Italia, il Decreto Ministeriale del 12 Marzo 2013 indica "*Limiti, condizioni e strutture presso cui è possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 Febbraio 1997, numero 46 e successive modificazioni*".

Pilastri normativi di un protocollo di studio clinico sono:

- Dichiarazione di Helsinki.
- Convenzione di Oviedo.
- EN ISO 14155 "Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice".
- EN ISO 14971 "Medical devices - Application of risk management to medical devices".
- Linee guida MEDDEV.

Dichiarazione di Helsinki

La dichiarazione di Helsinki emanata nel 1964 e rivista in tempi recenti nel 2008, stabilisce le finalità della ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani e precisa che essa può essere effettuata solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico competente. Inoltre, precisa che ogni ricerca deve essere preceduta da un'attenta *valutazione dei rischi* prevedibili in confronto ai benefici attesi, questo perché l'*interesse del soggetto* che partecipa alla sperimentazione deve prevalere sull'*interesse della comunità* della scienza e della società.

Convenzione di Oviedo

La "Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, 4 Aprile 1997" recepita in Legge 28 marzo 2001 n. 145 stabilisce che l'interesse e il bene dell'essere umano devono prevalere sull'interesse della società e della scienza e che i rischi che possono essere previsti per il soggetto non siano sproporzionati nei confronti dei potenziali benefici derivanti dalla ricerca. Tale convenzione è stata recepita dalla revisione del 2008 della dichiarazione di Helsinki.

EN ISO 14155 "Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice"

Le GCP (*good Clinical practice*), recepite dalla EN ISO 14155, sono uno standard internazionale che, assieme ai decreti attuativi dei vari Paesi, definisce i principi etici e qualitativi necessari alla progettazione, conduzione, registrazione e alle modalità di relazione degli studi clinici che interessano soggetti umani. Supporto imprescindibile alle GCP sono le norme tecniche, definite dalla Conferenza Internazionale per l'armonizzazione (ICH), che stabiliscono i requisiti tecnici per lo sviluppo e la registrazione dei farmaci, ma che sono di riferimento per lo sviluppo e la produzione anche dei dispositivi medici. Questo impianto normativo assicura la protezione dei diritti degli esseri umani, come soggetti di sperimentazioni cliniche, e assicura l'attendibilità dei dati raccolti grazie alla definizione dei ruoli e delle responsabilità di tutti gli attori in esse coinvolti.

Tecnicamente la EN ISO 14155 stabilisce:

- le responsabilità dello sponsor, dello sperimentatore e del monitor;
- le basi scientifiche della conduzione degli studi;
- la documentazione essenziale per assicurare la veridicità e l'attendibilità dei dati raccolti (consenso informato dei soggetti arruolati, accordi tra sponsor e sperimentatori, *Case report form* (CRF), Investigator brochure, report finale);
- ruolo dei Comitati Etici;
- la metodica per redigere il piano di valutazione clinica del dispositivo medico;
- gli strumenti e metodi di raccolta dei dati che assicurano la validità scientifica e la riproducibilità dei risultati della sperimentazione clinica.

EN ISO 14971 "Medical devices - Application of risk management to medical devices"

La norma di Applicazione della gestione dei rischi associati ai dispositivi medici è il riferimento tecnico indispensabile per valutare correttamente i rischi a cui vengono esposti i soggetti partecipanti allo studio clinico; essa fornisce gli elementi di valutazione dei pericoli associati all'uso del dispositivo medico nelle condizioni e nelle destinazioni d'uso stabilite dal fabbricante. Pertanto la buona analisi delle situazioni pericolose legate al prodotto sottende la corretta definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti alla sperimentazione clinica.

Inoltre la sua l'applicazione assicura al fabbricante di aver rispettato le norme etiche stringenti (Dichiarazione di Helsinki e Convenzione di Oviedo).

Linee guida MEDDEV

L'adeguamento a queste linee guida, come altresì la presunzione di conformità a tutte le norme armonizzate, è facoltativo, ma di fatto è fortemente raccomandato perché questi documenti hanno lo scopo di promuovere un approccio valutativo comune da parte dei Fabbricanti, degli Organismi Notificati e delle Autorità competenti che vigilano sulla salvaguardia della salute pubblica.

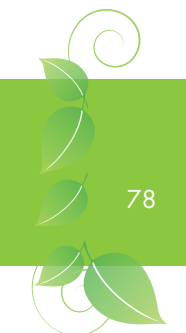
La loro applicazione aiuta nella corretta interpretazione ed applicazione delle Direttive sui dispositivi medici.

Tutte le sezioni della MEDDEV 2.7 e la MEDDEV 2.12/2 riguardano la sperimentazione clinica e la valutazione clinica con DM. In particolare:

- MEDDEV 2.7/1 "*Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies*" -
- MEDDEV 2.7/2 "*Guide for Competent Authorities in making an assessment of clinical investigation; notification*"
- MEDDEV 2.7/3 "*Clinical investigations: serious adverse event reporting - SAE reporting form*"
- MEDDEV 2.7/4 "*Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies*".
- MEDDEV 2.12/2 "*Post market clinical follow-up studies: a guide for manufacturers and notified bodies*".

La linea guida di riferimento per il disegno e la conduzione di un'indagine clinica premarcatura CE è la MEDDEV 2.7/4, che ne enuncia i principi generali.

Affinché lo studio clinico possa fornire i dati necessari a dimostrare la conformità ai requisiti essenziali di efficacia e sicurezza del dispositivo medico, la stessa MEDDEV 2.7/4 indica alcuni fattori che devono essere tenuti in opportuna considerazione, tra cui:

- il tipo di dispositivo e / o la sua classificazione;
- le nuove tecnologie ed un'esperienza precedente rilevante;
- la destinazioni d'uso;
- il tipo di esposizione al prodotto, ad esempio superficie di contatto, impianto, ingestione;
- i rischi inerenti l'utilizzo del prodotto, ad esempio i rischi associati alle modalità d'impiego;
- i *claims* in etichetta (incluse le istruzioni per uso);
- i materiali e le sostanze impiegati nel dispositivo medico;
- il corso della patologia (compresa la gravità) e il tipo di popolazione trattata;
- le caratteristiche demografiche, geografiche e culturali (ad esempio: età, razza, sesso, ecc);
- l'impatto potenziale di un guasto del dispositivo;
- il periodo di esposizione al dispositivo;
- la durata prevista del dispositivo;

- la disponibilità di trattamenti alternativi e la terapia di elezione;
- considerazioni etiche.

La MEDDEV 2.7/4 specifica altresì che nella progettazione dello studio si dovranno tenere in considerazione, per esempio, i seguenti fattori:

- una dichiarazione precisa degli obiettivi;
- una popolazione adeguata al bisogno individuato (del medico o del consumatore);
- la minimizzazione dei *bias* (ad esempio, attraverso la randomizzazione, la conduzione in cieco);
- l'identificazione di fattori di interferenza (ad esempio, farmaci o malattie concomitanti);
- una scelta di controlli appropriati (ad esempio, secondo una metodologia di coorte, *sham*, storica);
- la configurazione del disegno dello studio (ad esempio, studio in parallelo, crossover, fattoriale);
- il tipo di confronto (ad esempio, di superiorità, di non-inferiorità, di equivalenza).

Inoltre le indagini cliniche devono essere progettate in modo tale da massimizzare la rilevanza clinica dei dati, riducendo al minimo i fattori contaminanti. I possibili disegni di studio sono:

- studi randomizzati e controllati;
- studi di coorte;
- studi caso-controllo;
- serie di casi.

Per quanto concerne le considerazioni statistiche, esse devono essere definite su base prospettica e su solidi principi scientifici e metodologici. Lo sviluppo di un piano statistico deve, per esempio, prendere in considerazione:

- gli *end-points* che sono clinicamente rilevanti, chiaramente definiti e valutati in un intervallo di tempo definito;
- un'ipotesi verificabile;
- i livelli di significatività (potenza) statistica;
- la giustificazione della dimensione del campione;
- metodologia di analisi.

La MEDDEV 2.12/2 è invece dedicata agli studi clinici post-marketing. L'obiettivo di questa linea guida è quello di fornire delle indicazioni per la realizzazione di studi di *Post Market Clinical Follow-up* (PMCF), il cui scopo principale è quello di fornire dei dati clinici aggiuntivi per la valutazione delle prestazioni e della sicurezza del dispositivo medico. Gli studi di PMCF mettono generalmente in evidenza problemi e complicazioni determinati dall'uso del dispositivo medico in una popolazione più ampia rispetto a quella arruolata negli studi pre-market e trattata per un periodo più lungo; permettono quindi di analizzare i rischi residui associati all'uso del dispositivo in commercio e identificati nel piano di sorveglianza post-marketing.

La MEDDEV 2.12/2 fornisce elementi su:

- i principi generali degli studi PMCF;
- le circostanze in cui è indicato uno studio PMCF;

- l'uso di dati provenienti dagli studi (per esempio per aggiornare le istruzioni per l'uso e l'etichettatura);
- il ruolo dell' Organismo Notificato nella valutazione dei piani di PMCF e dei relativi risultati come parte della valutazione di conformità.

2.2. La sperimentazione clinica dei dispositivi medici contenenti sostanze impiegate anche nei medicinali, cosmetici o alimenti

I prodotti contenenti sostanze (indipendentemente dal tipo di sostanza) possono essere diversamente classificati come dispositivi medici, farmaci, integratori o cosmetici in base al meccanismo d'azione, ai "claims" e al dosaggio delle sostanze in essi contenuti ed alle indicazioni attribuite al prodotto dal fabbricante e/o titolare dell'autorizzazione. I "claims" di un prodotto sono correlati al meccanismo d'azione con cui le singole sostanze agiscono quando entrano in contatto con l'organismo. Si evince pertanto che la classificazione di un prodotto può dipendere anche da come il fabbricante e/o titolare dell'autorizzazione dimostra l'attività del suo prodotto.

Come chiaramente indicato nell'Introduzione e nel Capitolo I di queste linee guida, i dispositivo medico a base di sostanze, contenenti sostanze, possono essere classificati come "*borderline*" solo fino a quando il fabbricante ne confermi il razionale formulativo e la destinazione d'uso come dispositivo medico.

La sperimentazione clinica dei dispositivi medici a base di sostanze deve soddisfare tutti i sopracitati requisiti generali nella destinazione e condizioni d'uso previste e deve dimostrare che l'attività del prodotto in esame sia esplicata con un meccanismo d'azione compatibile con quello di un dispositivo medico.

Prendiamo ad esempio i dispositivi medici contenenti argento e gli studi clinici a sostegno.

I dispositivi medici contenenti argento possono essere di vario genere (per esempio medicazioni contenenti argento, cateteri con un film di rivestimento o bendaggi secondari destinati a proteggere le medicazioni primarie). In questi prodotti, l'argento ha il ruolo ancillare di agente antimicrobico. L'efficacia dell'argento, a basse concentrazioni, come agente antimicrobico è nota e ampiamente riconosciuta ed è correlata ad una forma chimica che rende l'argento stesso disponibile e quindi capace di agire sul corpo. La sostanza, che singolarmente può essere utilizzata anche come medicinale, presente nel dispositivo medico, non necessariamente deve interagire sul corpo umano; la sua presenza può essere determinata dalla necessità di esplicare la propria funzione sul dispositivo medico stesso.

In questa situazione, il fabbricante deve dimostrare, tramite dati clinici e scientifici ottenuti mediante test rigorosi, che l'argento non esce dal dispositivo e, soprattutto, che non agisce sul corpo.

Se l'argento presente nel prodotto pur entrando in contatto con il corpo umano non agisce come antimicrobico sullo stesso e quindi serve solo a preservare le caratteristiche specifiche del dispositivo, la sua presenza viene giustificata solo come conservante del prodotto.

Per sostenere il ruolo ancillare e l'utilità della sostanza medicinale, il disegno dello studio potrà prevedere un confronto tra il dispositivo medico con e senza la sostanza stessa, a sostegno dell'attività del componente principale. Prendiamo ad esempio un dispositivo medico destinato a facilitare il naturale processo di riparazione tissutale (bendaggio, garza, cerotto). Le prestazioni del dispositivo medico contenente acido

ialuronico come componente principale, dovranno essere stimate nell'ambito della riparazione della ferita in termini di quantità, qualità e velocità di azione; esso infatti ha la funzione di fornire un ambiente umido ottimale e una preparazione del letto della ferita che supportino il naturale processo di guarigione.

Gli *end-points* clinici primari saranno, ad esempio, il tempo di guarigione delle ferite e la qualità del tessuto di granulazione e del tessuto rigenerato.

Di seguito alcuni esempi di dispositivo medico per uso topico contenenti dei sali d'argento come sostanza medicinale con un ruolo ancillare:

- una crema a base di acido ialuronico con sulfadiazina d'argento "per la gestione delle lesioni cutanee, in particolare quelle ad alto rischio di infezione" (ferite acute e croniche, come ustioni di primo e secondo grado, vascolari e ulcere metaboliche e piaghe da decubito), al fine di "fornire alla ferita un ambiente umido privo di agenti infettanti";
- una polvere spray a base di acido ialuronico con Metallic Silver, sostanza attiva con funzione ancillare "per la gestione locale di lesioni cutanee non infette, ma che possono esser esposte ad infezione (ad esempio abrasioni, escoriazioni, pelle screpolata, tagli, piccole ferite chirurgiche, piccole ustioni di primo e secondo grado), per fornire un ambiente umido protetto contro fonti batteriche esogene".

Nei suddetti casi il ruolo delle sostanze ancillari è di creare le condizioni che contribuiscano a preservare l'azione del componente principale del dispositivo medico, limitando la probabilità di infezione della ferita e/o la formazione di tessuto necrotico. Le prestazioni di ciascuno dei dispositivi menzionati, concepiti come varianti ("*line extensions*") di un dispositivo medico originale contenente solo acido ialuronico, dovranno essere verificate a confronto con il dispositivo medico originale, mediante gli stessi "*end-points*", per confermare l'utilità dell'aggiunta della sostanza medicinale ancillare nel dispositivo medico originale.

3. IL PROCESSO DI VALUTAZIONE CLINICA

3.1. Passaggio I: identificazione e ricerca dei dati clinici

La valutazione clinica, così come specificato in Allegato X della Direttiva, deve essere eseguita secondo una "*procedura definita e metodologicamente valida*".

Il Sistema di gestione Qualità del fabbricante deve comprendere pertanto una procedura per la valutazione clinica che dovrà dettagliare in maniera esaustiva i seguenti punti:

- le funzioni che preparano la valutazione clinica e quelle che l'approvano (se applicabile);
- le competenze delle funzioni che preparano la valutazione clinica e di quelle che l'approvano (CV);
- quali fonti saranno consultate per acquisire i dati (banche dati scientifiche, *follow-up* clinici, informazioni del mercato per il dispositivo in valutazione o prodotti simili);
- i criteri con cui sarà valutata l'adeguatezza e il contributo dei dati delle pub-

blicazioni reperite (criteri di pesatura degli articoli), allo scopo di determinare l'inclusione o l'esclusione di tali pubblicazioni nella valutazione clinica;

- le modalità adottate nell'esecuzione e nel *reporting* di indagini cliniche ed eventuale conformità alla EN ISO 14155;
- i *key-points* della valutazione critica dei dati clinici;
- la frequenza e le modalità di revisione/aggiornamento della valutazione clinica (per es. la frequenza di un *alert* bibliografico, della consultazione dei siti web delle Autorità Competenti);
- la struttura (indice dei contenuti) del rapporto di valutazione clinica.

La linea guida NB-MED/2.7/1 "*Clinical evaluation: a guide for Manufacturers and Notified Bodies*" indica i contenuti della valutazione clinica e il metodo per eseguirla.

La valutazione clinica è un requisito indispensabile per assicurare la conformità del dispositivo medico ai requisiti essenziali di efficacia e sicurezza, quindi il fabbricante dovrà:

- identificare quali requisiti essenziali richiedono il supporto di dati clinici (identificazione degli *end-points* di efficacia e sicurezza in base ai *claims* del dispositivo). Questa attività è cruciale per tutti i dispositivi medici, in particolare per quelli contenenti sostanze ad uso medicinale, cosmetico o alimentare, per i quali occorre definire molto chiaramente l'attività primaria e le eventuali attività accessorie dei suoi componenti;
- identificare i dati clinici rilevanti in base alla destinazione d'uso del dispositivo.

Il fabbricante potrà avvalersi di dati generati da diverse fonti:

- dati provenienti da indagini cliniche sul dispositivo svolte dal fabbricante;
- dati di letteratura (per es. su dispositivi medici equivalenti);
- dati provenienti dai siti delle Autorità Competenti.

Le ricerche bibliografiche andrebbero svolte secondo un protocollo che riporti:

- Data della ricerca bibliografica.
- Nome del responsabile della ricerca bibliografica: per es. una funzione appartenente al Scientific Information & Library Service.
- Nome del responsabile della valutazione dei risultati della ricerca bibliografica: per es. una funzione appartenente alla Direzione Medica e/o alla Direzione Scientifica e/o agli Affari Regolatori.
- Periodo considerato per la ricerca: si consiglia, quando possibile, il limite degli ultimi 5 anni.
- Fonti e banche dati identificate: qualsiasi banca dati a carattere scientifico (per es. PubMed, Embase, Toxline), o banche dati di revisione sistematica (per es. Cochrane), registri di sperimentazioni cliniche (per es. Central), banche dati che raccolgono eventi avversi (per es. Maude, Iris). È bene specificare se è stata eseguita anche una libera ricerca del web utilizzando i motori di ricerca Google e Google Scholar.
- Dettagli della ricerca bibliografica: consistono in parole chiave e operatori booleani, eventuali limiti applicati alla ricerca, esclusioni duplicati, data di accesso alla/e banca/che dati.

La ricerca bibliografica può riguardare il meccanismo d'azione, l'efficacia e sicurezza del dispositivo e/o di uno o più ingredienti del dispositivo e può riferirsi ad un prodotto analogo del commercio, con la stessa o una simile destinazione d'uso. Vanno considerati tutti i risultati (favorevoli e non) per una ricerca completa e oggettiva.

Nei siti web delle Autorità Competenti vengono pubblicati gli avvisi di sicurezza (Field Safety Notice-FSN) che i fabbricanti inviano agli utilizzatori in caso di ritiro dal mercato o altre azioni, denominate azioni correttive di campo (Field Safety Corrective Action-FSCA). Il fabbricante deve consultare questi siti per sapere se ci sono stati dei problemi di sicurezza con dispositivi in commercio simili al fine di completare il profilo di sicurezza del dispositivo medico in valutazione.

3.2. Passaggio II: raccolta e pesatura dei dati clinici

Dopo aver completato l'identificazione dei dati, descritta nel paragrafo precedente, il fabbricante dovrà procedere alla selezione e raccolta fisica dei dati (report dell'indagine clinica sul dispositivo medico, letteratura clinica su prodotti simili, FSCAs ecc.) ed alla "pesatura" degli articoli selezionati.

Il fabbricante deve selezionare tutte le informazioni utili e necessarie ad eseguire una valutazione clinica completa ed oggettiva e a trarre delle conclusioni esaurienti sull'efficacia e sicurezza del dispositivo sia da dati clinici sperimentali sul dispositivo medico in valutazione (se disponibili), che da dati clinici pubblicati su prodotti simili.

Se la valutazione clinica si basa su dati clinici bibliografici, si dovranno valutare l'adeguatezza e il contributo dei dati pubblicati, nonché l'applicabilità, di tali dati al dispositivo medico in valutazione e se siano sufficienti ad assicurarne la conformità ai requisiti essenziali di efficacia e sicurezza.

È possibile procedere alla valutazione di un articolo attraverso un metodo di valutazione preesistente (per es. il metodo del CEBM-Centre for evidence-based Medicine dell'Università di Oxford) o un metodo di valutazione creato *ad hoc* in base alle proprie necessità, che dovrà essere descritto nel protocollo di ricerca bibliografica.

Quest'ultimo dovrà precisare i criteri di adeguatezza (per es. primari e secondari) e del contributo dei dati che saranno applicati nella "pesatura" di un articolo.

Se la ricerca bibliografica ha individuato articoli su prodotti simili, è necessario stabilire l'equivalenza di tali prodotti con il dispositivo in valutazione.

Il concetto di equivalenza è piuttosto complesso ed è applicabile a diverse caratteristiche del dispositivo medico:

- per equivalenza tecnica si intendono i casi in cui il dispositivo in valutazione e prodotti simili hanno, per esempio, le medesime specifiche e proprietà tecniche, simile "design", simili condizioni e modalità di applicazione;
- per equivalenza biologica si intendono i casi in cui il dispositivo in valutazione e prodotti simili, utilizzano gli stessi materiali in contatto con gli stessi tessuti e/o liquidi corporei;
- per equivalenza clinica si intendono i casi in cui il dispositivo in valutazione e prodotti simili, vengono impiegati per la stessa destinazione d'uso, nella stessa tipologia di pazienti e si comportano in modo analogo rispetto agli effetti attesi.

Il criterio di equivalenza può non essere soddisfatto al 100%. Si tratta di quantificare la soglia percentile entro la quale ritenere il dispositivo descritto in letteratura equivalente al dispositivo in valutazione.

La "pesatura" della bibliografia può ispirarsi a quanto descritto nella MEDDEV. 2.7.1 e può basarsi su una scala semiquantitativa per la valutazione dei criteri di adeguatezza primari e secondari e del contributo dei dati.

Dovranno essere precisati i criteri di adeguatezza primari, come per esempio:

- la pertinenza dell'articolo rispetto al dispositivo in valutazione (per es. nel caso di una pubblicazione che riguardi uno studio clinico su un prodotto equivalente, una review sulla patologia per la quale è indicato il dispositivo medico o sullo stato dell'arte delle terapie di suddetta patologia, uno studio di caratterizzazione del meccanismo d'azione ecc.);
- l'equivalenza del dispositivo menzionato nell'articolo rispetto al dispositivo in valutazione. Questo criterio di adeguatezza è costituito dalla somma degli *scores* attribuiti ai criteri di equivalenza tecnica, biologica e clinica. Quanto più si dettaglierà ogni tipo di equivalenza, tanto più si eseguirà una pesatura appropriata dell'articolo. Per i dispositivi medici contenenti sostanze ad uso medicinale, cosmetico o alimentare occorrerà identificare nell'ambito dei criteri di equivalenza, quelli a supporto della classificazione come dispositivi medici quali, per esempio, il meccanismo d'azione e/o la composizione quali-quantitativa;

e quelli secondari, quali per esempio:

- se i dati sono generati da una tipologia adeguata di pazienti;
- se la rivista è "*peer-reviewed*";
- a quando risale la pubblicazione;
- in quale lingua è stato pubblicato l'articolo.

Il contributo dei dati dovrà stabilire, per esempio:

- se la progettazione del dispositivo è appropriata rispetto alla sua destinazione d'uso;
- se i dati dell'articolo supportano l'efficacia e la sicurezza del dispositivo;
- se è stata eseguita una valutazione statistica dei risultati;
- se si è riscontrata una risposta terapeutica significativa dal punto di vista clinico.

Per ogni singolo articolo dovranno essere pertanto valutati:

- l'equivalenza del prodotto descritto nell'articolo nei confronti del dispositivo medico in valutazione;
- l'adeguatezza e il contributo dei dati di efficacia e sicurezza e il loro impatto sulle Istruzioni per l'Uso del dispositivo in valutazione;

3.3. Passaggio III: analisi dei dati clinici

L'analisi dei dati clinici deve determinare se i dati clinici individuati, raccolti e pesati sono sufficienti a dimostrare l'efficacia e sicurezza del dispositivo in valutazione.

Il livello di approfondimento della valutazione clinica dipenderà dalle caratteristiche

del dispositivo, dalla classe di rischio, dalla sua destinazione d'uso, dai rischi associati all'uso del dispositivo e dai *claims* indicati dal fabbricante.

I criteri di adeguatezza e del contributo dei dati di una pubblicazione descritti sopra permettono di individuare gli studi "pivotal". In questa fase, va ricercata la consistenza dei dati clinici sull'efficacia e sicurezza del dispositivo principalmente in questi studi. Se i dati clinici di questi studi non sono consistenti, devono essere determinate le ragioni delle differenze riscontrate. In ogni caso, tutti i dati (favorevoli e non, omogenei e non) vanno analizzati.

L'analisi dei dati clinici può essere condotta con metodi quantitativi o qualitativi, anche se frequentemente vengono impiegati metodi qualitativi in considerazione del fatto che la maggior parte dei dispositivi non necessitano di indagini cliniche perché non sono di nuova concezione ma rappresentano delle modifiche progettuali di dispositivi esistenti e pertanto ampiamente documentati in letteratura e attraverso l'esperienza clinica. Nel caso dei dispositivi medici contenenti sostanze ad uso medicinale, cosmetico o alimentare ad elevata classe di rischio (per es. quelli contenenti sostanze ad uso medicinale) o di dispositivi tecnologicamente innovativi, non documentati in letteratura, è necessario eseguire un'indagine clinica e pertanto l'analisi dei dati dovrà essere condotta avvalendosi di un metodo quali-quantitativo.

In fase conclusiva, l'analisi dei dati clinici deve ribadire:

- l'efficacia del dispositivo nella destinazione d'uso proposta dal fabbricante;
- la sicurezza del dispositivo per l'utilizzatore finale (operatore sanitario e/o paziente);
- che tutti i rischi associati al dispositivo siano accettabili a fronte dei benefici (rapporto rischi/benefici favorevole).

Le sopracitate conclusioni devono essere tratte in base agli elementi individuati dall'analisi dei dati, come per esempio il numero di pazienti esposti, il metodo di monitoraggio dei pazienti, il numero e la gravità degli eventi avversi, un'adeguata analisi dei rischi clinici del dispositivo, la caratterizzazione della malattia diagnosticata e trattata, lo *standard care* ed eventuali trattamenti alternativi.

Le Istruzioni per l'Uso devono contenere delle informazioni sull'efficacia e sicurezza del dispositivo consistenti nei dati clinici riportati nella valutazione clinica.

Una valutazione clinica può dirsi esauriente quando evidenzia che il dispositivo medico soddisfa i requisiti di efficacia e sicurezza nella destinazione d'uso indicata dal fabbricante.

4. RAPPORTO DI VALUTAZIONE CLINICA

Il rapporto di valutazione clinica deve indicare generalmente:

- le caratteristiche tecnologiche del dispositivo;
- la destinazione d'uso;
- tutti i *claims* attribuiti al dispositivo supportati da evidenze scientifiche;
- l'analisi dati clinici selezionati a supporto dell'efficacia e sicurezza del dispositivo;
- l'adeguatezza delle Istruzioni per l'Uso.

L'indice di un formato consigliabile può essere il seguente:

- Introduzione: descrizione della patologia per cui il dispositivo medico è consigliato, descrizione generale del dispositivo medico e classificazione.
- **Composizione**: formulazione quali-quantitativa del dispositivo, tipo di confezione.
- Proprietà dei componenti: descrizione delle proprietà degli ingredienti ad attività primaria ed accessoria.
- **Meccanismo d'azione**: descrizione del meccanismo d'azione del dispositivo medico e dei suoi componenti.
- **Dati clinici**: analisi dei dati provenienti da indagini cliniche e da articoli di letteratura (analisi globale di efficacia e sicurezza).
- **Conclusione**: conferma della validità clinica nella destinazione d'uso.
- **Bibliografia**: elenco di tutte le citazione bibliografiche.

Il rapporto di valutazione clinica deve essere firmato e datato dal valutatore e deve contenere il relativo CV.

Il livello del dettaglio del rapporto dipenderà dalla classe del dispositivo medico.

5. AGGIORNAMENTO DELLA VALUTAZIONE CLINICA

La valutazione clinica deve essere periodicamente aggiornata dai dati generati dall'esperienza clinica post-marketing che potranno provenire da:

- informazioni di ritorno dal mercato sul dispositivo raccolte dal fabbricante, in forma di *follow-up* clinici e/o dati post-vendita;
- aggiornamenti bibliografici;
- avvisi di sicurezza relativi ad azioni correttive in campo su dispositivi simili nei siti web delle Autorità Competenti;
- banche dati di eventi avversi (per es. Maude, Iris).

Lo studio di Post Market Clinical Follow-Up (PMCF) potrà rientrare nel programma di sorveglianza post-vendita di un dispositivo medico quando il fabbricante individua, attraverso l'analisi dei rischi e la valutazione clinica, dei possibili rischi residui di efficacia e sicurezza del dispositivo e/o un'incertezza sui suoi effetti a lungo termine. La Linea Guida "NB-MEDDEV 2.12/2 "*Post Market Clinical Follow-Up Studies*" descrive in maniera completa ed esaustiva le situazioni per le quali è necessario svolgere un PMCF e gli elementi per un corretto svolgimento.

La periodicità dell'aggiornamento della valutazione clinica viene stabilita dal fabbricante, generalmente in base alla classe di rischio del dispositivo medico ed alla procedura del sistema di qualità del fabbricante sulle attività di sorveglianza del mercato.

6. CONCLUSIONI

La valutazione clinica è necessaria sia durante la fase di validazione della conformità del dispositivo medico che nella fase di post-marcatura, per determinare e monitorare l'affidabilità e la sicurezza del dispositivo.

La valutazione clinica permette, inoltre, di evidenziare eventuali criticità dei soggetti trattati o i bisogni della classe medica al fine di immettere e mantenere sul mercato un dispositivo medico adeguato allo stato dell'arte delle conoscenze tecnico-scientifiche di uno specifico settore. Consente anche di impostare eventuali azioni preventive e/o correttive in ambiti diversi (per es. nella progettazione, produzione, distribuzione del dispositivo medico) qualora si fosse di fronte ad un rapporto rischi/benefici non completamente soddisfacente derivante dall'analisi dei dati della sorveglianza del mercato.

La valutazione clinica rappresenta pertanto uno dei documenti più significativi del Fascicolo Tecnico, specialmente nel caso di dispositivi medici a base di sostanze, che richiedono, da un lato, la verifica dell'efficacia e sicurezza dei singoli componenti del dispositivo medico e dall'altro la validazione clinica del dispositivo medico nella destinazione d'uso proposta.

CAPITOLO IX

SORVEGLIANZA E VIGILANZA POST-VENDITA

1. PREMESSA

L'Allegato X del Decreto Legislativo 46/97 del 24 Febbraio 1997, come emendato dal Decreto Legislativo. 37/10 del 25 Gennaio 2010, cita al paragrafo 1.1-quater che "***la valutazione clinica e la relativa documentazione sono aggiornati con dati derivanti dalla sorveglianza post-vendita*** [...]". Questo a dimostrazione del fatto che le verifiche sulle prestazioni e sulla sicurezza del dispositivo medico (DM) non si esauriscono nella fase di progettazione e sviluppo dello stesso, ma proseguono anche nella fase di commercializzazione e, quindi, per tutta la durata del suo ciclo di vita. L'Allegato X prosegue specificando che "[...] ***ove non si consideri necessario il follow-up clinico post-vendita nell'ambito del piano di sorveglianza post-vendita applicato al dispositivo, tale conclusione va debitamente giustificata e documentata.***"

La Sorveglianza Clinica durante la commercializzazione di un DM deve essere una raccolta di dati, documentata e proattiva, sull'uso dello stesso. I dati, ottenuti secondo metodi organizzati e procedure stabilite dal fabbricante, possono essere riferiti ad un particolare DM o all'uso di dispositivi medici appartenenti allo stesso gruppo generico (vedi anche Capitolo VIII "Valutazione clinica Paragrafo 3.1 pag 9).

Il fabbricante deve allestire un sistema di raccolta e archiviazione documentale sia dei dati di sorveglianza provenienti dal mercato, sia di quelli provenienti da sperimentazioni cliniche osservazionali (se del caso), da segnalazioni spontanee, o da una "sorveglianza attiva" dello stesso fabbricante presso operatori sanitari e distributori. Il Decreto Legislativo 46/97 ribadisce infatti "[...] ***l'impegno del fabbricante ad istituire e ad aggiornare regolarmente una procedura sistematica atta a valutare l'esperienza acquisita nell'uso dei dispositivi nella fase successiva alla produzione*** [...]".

La sorveglianza del mercato è un'attività imprescindibile dalla vigilanza, essendo quest'ultima intesa come l'attività inerente alla segnalazione al Ministero della Salute e all'Organismo Notificato di riferimento (se applicabile) di incidenti, azioni correttive che impattano sulla sicurezza del dispositivo, o richiamo del prodotto dal mercato. In passato si parlava anche di mancato incidente o "near incident", termine oggi considerato obsoleto poiché la definizione di mancato incidente appare consolidata nel concetto più ampio di incidente.

L'articolo 9 del Decreto Legislativo 46/97 definisce incidente: "***a) qualsiasi malfunzionamento o alterazione delle caratteristiche e delle prestazioni di un dispositivo medico, nonché qualsiasi inadeguatezza dell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso che possono essere o essere stati causa di decesso o grave peggioramento delle condizioni di un paziente o di un utilizzatore; b) qualsiasi motivo di ordine tecnico o medico connesso alle caratteristiche o alle prestazioni di un dispositivo medico che, per ragioni di cui alla lettera a), comporti il ritiro sistematico dei dispositivi dello stesso tipo da parte del fabbricante***".

Il sistema di vigilanza istituito dal fabbricante ha pertanto la finalità di garantire la sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori che impiegano il dispositivo e di proteggere la loro salute. Il fabbricante o il suo mandatario sono tenuti a comunicare al

Ministero della Salute qualsiasi incidente di cui sono venuti a conoscenza e le azioni correttive in campo intraprese per ridurre i rischi associati.

Gli obblighi del fabbricante o del suo mandatario in materia di vigilanza e sorveglianza e le loro modalità di adempimento sono riportate rispettivamente nelle linee guida *"MEDDEV 2.12/1 GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM"* e *"MEDDEV 2.12/2 POST MARKET CLINICAL FOLLOW-UP STUDIES - A GUIDE FOR MANUFACTURERS AND NOTIFIED BODIES"*.

La linea guida sulla vigilanza "MEDDEV 2.12/1 GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM" definisce chiaramente i ruoli in materia di vigilanza del fabbricante, utilizzatore, operatore sanitario, Autorità Competente (AC), Organismo Notificato e specifica, tra l'altro, i concetti di Avviso di Sicurezza o "Field Safety Notice" (FSN), Azione Correttiva in campo o "Field Safety Corrective Action", Errore di Utilizzo o "Use Error" e Utilizzo Anomalo o "Abnormal Use".

L'Autorità Competente, che in Italia è rappresentata dal Ministero della Salute insieme al Ministero dell'Industria, vigila sull'applicazione della normativa nazionale attuando un programma di controlli sulle diverse componenti della catena di commercializzazione (fabbricanti, mandatari, distributori, utilizzatori).

Il Ministero della Salute ha pubblicato con relativo decreto, i modelli per le segnalazioni su dispositivi medici e dispositivi impiantabili attivi e su dispositivi medico-diagnostici in-vitro da parte dei fabbricanti o relativi mandatari e degli operatori sanitari.

2. OBBLIGHI E RESPONSABILITÀ DI VIGILANZA DEL FABBRICANTE O SUO MANDATARIO SUI DISPOSITIVI MEDICI

I dispositivi medici a base di sostanze, specialmente quelli appartenenti alle classi di rischio più elevate, richiedono al fabbricante o al suo mandatario un sistema di vigilanza attento e puntuale inteso a garantire, attraverso un'analisi sistematica dei reclami, la sicurezza e le prestazioni dichiarate. Il fabbricante deve pertanto raccogliere e valutare tutti i reclami ricevuti, individuare quali di essi possono essere considerati degli eventi che impattano sulle prestazioni e sulla sicurezza del dispositivo medico ed esaminare tutti gli eventi determinati da potenziali Errori di Utilizzo e quelli dovuti a un potenziale Utilizzo Anomalo. Successivamente stabilirà se un evento deve considerarsi un incidente e se dovrà essere notificato all'Autorità Competente.

Si tenga presente che non tutti gli eventi sono incidenti, mentre tutti gli incidenti sono eventi; alcuni reclami possono essere considerati degli eventi, ma non necessariamente incidenti.

In base a quanto specificato nella MEDDEV 2.12/1, i tre criteri per identificare gli incidenti che devono essere segnalati dal fabbricante o suo mandatario alle Autorità Competente sono:

A:	un evento è accaduto
B:	si sospetta che il dispositivo medico del fabbricante abbia contribuito al verificarsi dell'incidente
C:	l'evento ha causato o avrebbe potuto causare alcuni esiti gravi (morte o serio deterioramento della salute del paziente/utilizzatore).

Sono considerati eventi tipici, per esempio, il malfunzionamento o deterioramento nelle caratteristiche o nelle prestazioni del dispositivo, le reazioni avverse o gli effetti collaterali imprevisti, le interazioni con altri prodotti e sostanze, la degradazione e distruzione del dispositivo, una terapia inadeguata, la mancanza di accuratezza nelle etichette o istruzioni per l'uso e/o nel materiale promozionale. Per una descrizione precisa degli eventi, la sopramenzionata linea guida MEDDEV rimanda alla ISO TS 19218 sulla struttura gerarchica di codificazione degli eventi relativi ai dispositivi medici. La MEDDEV specifica, tra l'altro, anche i casi in cui il fabbricante può evitare di notificare gli incidenti occorsi con il dispositivo in commercio.

L'opinione che il dispositivo medico del fabbricante sia una concausa dell'incidente deve essere supportata dal parere di professionisti in ambito sanitario e deve essere documentata dai risultati della valutazione preliminare dell'incidente condotta dallo stesso fabbricante, da prove di incidenti simili avvenuti precedentemente e da eventuali altre prove raccolte dal fabbricante.

Nel caso in cui il fabbricante venga a conoscenza di un Errore di Utilizzo, ovvero qualsiasi atto o omissione di atto che determina risultati differenti da quelli indicati dal fabbricante o attesi dall'operatore del dispositivo medico, egli è tenuto a notificarlo all'Autorità Competente se tale errore ha determinato la morte o un grave peggioramento nello stato di salute del paziente/utilizzatore. Il fabbricante ha l'obbligo di notifica anche nel caso in cui noti una modifica significativa dell'andamento di quell'errore (generalmente un aumento della frequenza), o se intraprende un'Azione Correttiva in campo (FSCA) per prevenire la morte o un serio deterioramento delle condizioni di salute del paziente/utilizzatore.

Gli Utilizzi Anomali non devono essere riportati all'Autorità Competente, ma il fabbricante che ne viene a conoscenza può farlo presente al personale della struttura sanitaria interessata.

Gli incidenti nei paesi extra CEE, Svizzera e Turchia devono essere segnalati all'Autorità Competente solo nel caso in cui abbiano portato ad un'Azione Correttiva in campo (FSCA).

La linea guida MEDDEV prevede anche la possibilità per il fabbricante di consultare il paziente/utilizzatore sull'incidente, prima di preparare la relazione per l'Autorità Competente. Il fabbricante può inoltre avere la necessità di valutare il dispositivo sospettato di aver provocato l'incidente, per decidere se l'incidente dovrà essere riportato o meno all'Autorità Competente. In questi casi il fabbricante dovrà cercare di recuperare il dispositivo sospettato per analizzarlo in tempi brevi. Se l'analisi del dispositivo medico prevede il deterioramento e/o la distruzione del dispositivo, in modo da precludere eventuali analisi successive, il fabbricante deve consultare l'Autorità Competente prima di procedere.

Al fabbricante è richiesto di presentare un rapporto iniziale e un rapporto finale sull'incidente. Nel caso in cui sia necessario prolungare le indagini oltre i 30 giorni, il fabbricante predisporrà ed invierà un rapporto intermedio ("*follow-up* report"). Il rapporto finale deve essere presentato entro 30 giorni dalla data di segnalazione; in via eccezionale, un rapporto intermedio può esser inviato entro 30 giorni e il rapporto finale entro e non oltre i 60 giorni.

Il fabbricante deve notificare l'incidente all'Autorità Competente secondo tempistiche differenti determinate dalla gravità del medesimo:

- nel caso di serio pericolo per la salute pubblica, la notifica deve avvenire immediatamente (senza alcun ritardo che non possa essere giustificato), e

comunque non oltre due giorni di calendario dal momento in cui il fabbricante diventa consapevole del suddetto pericolo,

- nel caso di decesso o imprevedibile grave peggioramento dello stato di salute, immediatamente (senza alcun ritardo che non possa essere giustificato) dopo che il fabbricante ha stabilito una relazione tra il dispositivo e l'evento, e comunque non oltre 10 giorni di calendario dal momento in cui il fabbricante diventa consapevole del suddetto evento,
- per altri eventi, immediatamente (senza alcun ritardo che non possa essere giustificato) dopo che il fabbricante ha stabilito una relazione tra il dispositivo e l'evento e, comunque, non oltre 30 giorni di calendario dal momento in cui il fabbricante diventa consapevole del suddetto evento.

Nel caso in cui il dispositivo medico venga distribuito da terzi, il fabbricante deve specificare nel contratto di distribuzione gli obblighi del distributore in materia di vigilanza. La comunicazione dell'incidente può anche essere inviata direttamente dal fabbricante o tramite il distributore.

Il mancato rispetto da parte del fabbricante degli obblighi di vigilanza è sanzionato penalmente.

Qualora si verifichi un incremento significativo del tasso di un incidente precedentemente segnalato, o di incidenti di cui non c'è l'obbligo di segnalazione o di eventi che generalmente non vengono segnalati, il fabbricante deve inviare un rapporto riepilogativo sull'andamento di suddetti eventi/incidenti ("Trend report"). Il fabbricante può anche presentare un sommario periodico nel caso di incidenti ricorrenti.

Il fabbricante, se del caso, può intraprendere in seguito al verificarsi di un incidente, le seguenti azioni:

- un'Azione Correttiva, ovvero un'azione il cui scopo è quello di eliminare le cause della non conformità del dispositivo medico rispetto alle caratteristiche stabilite dal fabbricante;
- un'Azione Correttiva in campo (FSCA), ovvero una misura per ridurre il rischio di morte o di serio deterioramento dello stato di salute associato all'utilizzo del dispositivo medico già commercializzato. Modifiche progettuali del dispositivo e raccomandazioni specifiche sull'utilizzo del dispositivo rappresentano alcuni esempi di Azioni Correttive in campo. La FSCA deve essere segnalata mediante un Avviso di Sicurezza (FSN).

Il Ministero della Salute italiano riporta, nel sito web dedicato ai dispositivi medici, gli Avvisi di Sicurezza aggiornati o i prodotti richiamati dal mercato.

È bene precisare che non tutti gli eventi che sono stati valutati dal fabbricante come incidenti comportano un'Azione Correttiva o un'Azione Correttiva in campo.

3. OBBLIGHI E RESPONSABILITÀ DI SORVEGLIANZA POST-VENDITA DEL FABBRICANTE O SUO MANDATARIO SUI DISPOSITIVI MEDICI

Attraverso l'attività di sorveglianza post-vendita, il fabbricante si assicura che il dispositivo medico venga commercializzato in accordo con quanto previsto dalla normativa nazionale e tiene sotto controllo l'intera catena di distribuzione.

Allo scopo di assicurare quanto sopra, il fabbricante di dispositivi medici, in particolare quello di dispositivi medici contenenti sostanze ad uso medicinale, cosmetico o alimentare, deve attuare due tipi di sorveglianza:

- una sorveglianza "passiva", che riguarda la raccolta di segnalazioni spontanee e di segnalazioni da eventuali *follow-up* clinici, e
- una sorveglianza "attiva", finalizzata a raccogliere attivamente informazioni sulle prestazioni, sulla sicurezza e sulla "customer satisfaction" del DM presso i distributori, gli operatori sanitari (medici, farmacisti) ed eventuali altre figure che entrino in contatto con il dispositivo medico, oppure attraverso l'esecuzione di studi clinici di *follow-up* post-marketing.

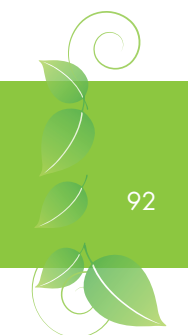
Il fabbricante deve assicurarsi che la rete di comunicazione delle segnalazioni funzioni prontamente e correttamente e deve raccogliere tutti i reclami sul dispositivo medico in commercio. Per fare ciò, il fabbricante deve:

- stabilire la fondatezza del reclamo,
- poter indagare sulla causa del reclamo,
- darsi un periodo di tempo per risolvere/chiudere il reclamo,
- avere un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee strutturato ed efficiente,
- poter verificare l'efficacia delle azioni correttive,
- avere un sistema di archiviazione dei reclami,
- instaurare un *follow-up* con il paziente e/o l'operatore sanitario e/o il distributore che ha segnalato il reclamo,
- avere una rete di comunicazione interna con i vari reparti e la direzione dell'Azienda.

La ISO 13485 sui sistemi di gestione della qualità dei dispositivi medici definisce un reclamo come una "*comunicazione in forma scritta, elettronica o orale che dichiari difetti relativi a identità, qualità, durabilità, affidabilità, sicurezza o prestazioni di un dispositivo medico che è stato immesso sul mercato*". Non sono considerati dei reclami, per esempio, i problemi di spedizione, le richieste di miglioramento o modifiche che non impattano sulle prestazioni dichiarate dal fabbricante e, in qualche caso, i danni dovuti a una gestione inaccurata del dispositivo medico.

Il fabbricante è tenuto a sorvegliare anche la sicurezza di dispositivi simili.

Se il dispositivo medico in questione è un dispositivo medico contenente sostanze ad uso medicinale, cosmetico o alimentare, il fabbricante dovrà tenere conto delle fonti di informazioni tipiche di ciascuna sostanza presente nella formulazione.

Nel caso, ad esempio, di un dispositivo medico contenente una sostanza ad uso medicinale come sostanza accessoria, è auspicabile che le banche dati dei farmaci

siano incluse nel sistema di sorveglianza del fabbricante. Ciò gli permette di rilevare e analizzare eventi avversi relativi alla sostanza incorporata nel dispositivo medico denunciati attraverso questi mezzi.

Analogamente dovrebbero essere monitorati con attenzione i siti di gruppi afferenti alla Commissione europea come Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), European Chemical Agency (ECHA), Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) e altri organismi europei che controllano, analizzano e valutano i rischi delle sostanze chimiche.

Le fonti da cui il fabbricante può raccogliere i reclami sono, per esempio, i mezzi di comunicazione correnti quali telefonate o e-mails, i siti web delle Autorità Competenti europee ed extra-europee, gli informatori scientifici, i dati di "customer satisfaction", le pubblicazioni scientifiche.

Quando un fabbricante riceve un reclamo si deve attivare per raccogliere quante più informazioni possibili per poterlo valutare. Per esempio, potrebbe essere utile raccogliere le informazioni in un modulo apposito, creato dallo stesso fabbricante, che tenga conto del tipo di prodotto (il modulo per la raccolta di un reclamo di un dispositivo medico potrebbe essere diverso da quello per la raccolta di un reclamo di un prodotto cosmetico o un integratore).

In base alla tipologia del reclamo segnalato (per es. qualità o prestazioni/sicurezza) potrà essere designata una persona e/o l'unità o il reparto che riceverà il reclamo e il responsabile della sua risoluzione. I reclami sulla qualità andranno all'Assicurazione Qualità (QA)/Direzione Tecnica (DT), mentre i reclami sulle prestazioni e sicurezza saranno inoltrati all'Unità di Sorveglianza a Direzione Medica (DirMed), con copia conoscenza a tutti per una migliore disseminazione delle informazioni.

Come ribadito in precedenza, se necessario, il fabbricante deve contattare il paziente e/o l'operatore sanitario e/o il distributore che ha segnalato il reclamo, allo scopo di definirne completamente la natura.

Per i reclami che impattano sulle prestazioni e sulla sicurezza del dispositivo medico, la DirMed, di concerto con QA e DT (e gli Affari Regolatori, se del caso), stabilisce se si tratta di incidente e se sussiste l'obbligo di notifica all'Autorità Competente.

In ogni caso, alla fine della valutazione del reclamo, in base alla sua criticità ed alla probabilità di accadimento (difetto dovuto a una causa accidentale o difetto sistematico), il responsabile della risoluzione del reclamo può concordare insieme al QA la necessità di successive azioni correttive. Nel caso tali azioni comportino modifiche del dispositivo medico e/o del processo produttivo, il fabbricante dovrà rivedere l'analisi dei rischi relativa a quel dispositivo medico.

Il fabbricante è tenuto a conservare le registrazioni dei reclami per un periodo di tempo almeno equivalente alla vita del dispositivo medico, comunque non meno di 5 anni (e fino a 15 anni per i dispositivi medici impiantabili) dalla data di rilascio del lotto del prodotto da parte del fabbricante.

Per riassumere il fabbricante, allo scopo di instaurare un sistema efficiente di raccolta dei reclami, dovrà definire delle responsabilità precise e disseminare le informazioni tra i vari reparti aziendali, assicurarsi che venga effettuata una revisione periodica sistematica dei reclami da parte delle funzioni responsabili, attivare procedure snelle per le varie attività di gestione dei reclami, garantire un *follow-up* sui reclami, analizzare i "trend data", provvedere ad implementare eventuali azioni correttive.

Una gestione efficace dei reclami aumenta la percezione delle prestazioni del di-

spositivo, ne migliora la competitività sul mercato attraverso una pronta individuazione di problemi e carenze, riduce il rischio di spiacevoli sorprese quali gli Avvisi di Sicurezza o il richiamo dal mercato.

Fin qui sono stati approfonditi gli obblighi e le responsabilità del fabbricante nei confronti dei reclami segnalati spontaneamente dal mercato o da eventuali *follow-up* clinici.

Come accennato in precedenza, il Decreto Legislativo 46/97 e successivi aggiornamenti richiede al fabbricante di effettuare anche la sorveglianza "attiva" del mercato. Il fabbricante assolve a questa richiesta attraverso la verifica del grado di soddisfazione dell'utilizzatore, o "customer satisfaction", o attraverso l'esecuzione di studi di Post-*Marketing Clinical Follow-up* (PMCF), continuando così ad assicurare nel tempo le caratteristiche di qualità, affidabilità e sicurezza del DM in commercio.

Il fabbricante può avvalersi, per la raccolta dei dati dai distributori e/o dagli operatori sanitari, di una modulista ("Feedback Form") che riassuma i vari aspetti del "customer satisfaction" come, per esempio, un giudizio generale sulla qualità, sulle prestazioni e sulla sicurezza del dispositivo medico, il parere dell'utilizzatore finale, il grado di soddisfazione complessivo. Potrebbe essere utile riportare anche il numero totale di reclami ricevuti nel periodo stabilito per la sorveglianza, se ci sono stati di reclami sui "competitors" o se sono stati segnalati dall'Autorità Competente, se ci sono dei feedback positivi sul dispositivo medico o dei suggerimenti per eventuali miglioramenti.

Il fabbricante deve raccogliere periodicamente le "feedback forms" e commentare i dati raccolti nel rapporto periodico di sorveglianza.

Nel caso il fabbricante ritenga necessario eseguire uno studio di PMCF, il riferimento normativo sarà la MEDDEV 2,12/2.

Secondo questa Linea Guida, le circostanze che richiedono studi di PMCF possono essere:

- innovazione del dispositivo dovuta al progetto alla struttura, ai materiali, alle sostanze che lo compongono;
- aggiunta di nuovi principi di funzionamento, di nuove tecnologie a supporto o monitoraggio di nuove indicazioni d'uso previamente certificate;
- modifiche significative all'uso previsto del dispositivo medico per le quali è stata condotta una valutazione clinica pre-certificazione o di ri-certificazione;
- presenza di rischi elevati correlati, ad esempio, alla struttura, ai materiali/componenti, all'invasività e alle procedure cliniche previste nell'uso del dispositivo medico;
- sedi anatomiche ad alto rischio;
- popolazioni bersaglio ad alto rischio ad esempio bambini, anziani;
- gravità della patologia/incertezze sul trattamento;
- dubbi sulla possibilità di estendere i risultati delle indagini cliniche;
- questioni irrisolte sulla sicurezza e prestazioni a lungo termine;
- risultati ottenuti da un precedente studio clinico o dall'attività di sorveglianza post-vendita;
- identificazione di sottopopolazioni non studiate precedentemente, che possono

mostrare un diverso rapporto beneficio / rischio, ad esempio la protesi d'anca in diversi gruppi etnici;

- necessità di proseguire la validazione della data di scadenza del dispositivo in caso di discordanza tra quanto atteso e i tempi di *follow-up* pre-vendita;
- rischi identificati dalla letteratura scientifica o da altre fonti per dispositivi simili in commercio;
- interazione con altre sostanze medicinali o trattamenti dovuti a nuovi prodotti immessi sul mercato o a nuove pratiche cliniche nel campo di applicazione;
- verifica della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo in caso di una popolazione più ampia e più diversificata di pazienti;
- evidenza di nuove informazioni sulla sicurezza o sulle prestazioni;
- se la marcatura CE è basata sull'equivalenza.

Per ciascun fabbricante il primo obiettivo di uno studio PMCF è ribadire le prestazioni e la sicurezza del dispositivo medico durante tutto il suo ciclo di vita, confermare l'accettabilità dei rischi residui identificati e individuare i rischi emergenti, sulla base di elementi di fatto.

Qualora un fabbricante decida di non pianificare uno studio di PMCF deve comunque essere in grado di individuare i possibili rischi emergenti e di valutare la sicurezza e le prestazioni nella fase post-vendita del dispositivo medico.

Nell'ambito del progetto di sorveglianza post-vendita di un dispositivo medico, il fabbricante esegue un riesame annuale delle attività più significative inerenti il dispositivo e prepara il relativo rapporto ("*Annual Review Report*"). Questo documento deve essere redatto con la collaborazione delle funzioni responsabili dei vari reparti aziendali (per es. QA, DT, DirMed, responsabile della Sorveglianza, Affari Regolatori) e deve contenere le informazioni su tutti i lotti prodotti e commercializzati nell'anno di riferimento. Una possibile struttura di tale rapporto comprende i seguenti capitoli:

- Introduzione: riporta una descrizione delle caratteristiche del dispositivo medico.
- Elenco dei lotti: riporta i quantitativi prodotti per ciascun lotto.
- Analisi statistica: riporta i parametri più significativi per il dispositivo medico (per es. pH, osmolarità, viscosità) misurati per ogni lotto e un'analisi statistica degli andamenti.
- Studi di stabilità: riportano i dati aggiornati di studi di stabilità in corso.
- Elenco delle deviazioni di processo.
- Change controls: sono riportati i cambiamenti sul processo.
- Reclami: riporta la situazione riassuntiva di tutti i reclami ricevuti/raccolti dal fabbricante.
- Richiami dal mercato.
- Conclusioni.
- Raccomandazioni.

Questo documento permette, attraverso un'analisi di tutti gli aspetti di gestione di un dispositivo medico, di evidenziare eventuali criticità e di impostare eventuali azioni preventive. Consente di aggiornare l'analisi dei rischi sul prodotto e la valutazione

clinica. Infatti, la conferma di un favorevole rapporto rischi/benefici, sulla base dei dati di sorveglianza del mercato, passa necessariamente dalla revisione dell'analisi dei rischi e della valutazione clinica del dispositivo medico, che va periodicamente integrata sulla base dei dati di ritorno dal mercato. In conclusione, l'Annual Review Report è uno strumento utile sia al fabbricante che all'Organismo Notificato, specialmente in sede di verifica di sorveglianza, e permette di tenere più facilmente sotto controllo il ciclo di vita del dispositivo.

4. CONCLUSIONI

Gli obblighi di vigilanza e sorveglianza dei dispositivi medici del mercato, inclusi i DM a base di sostanze oggetto di questa Linea Guida, richiesti dal Decreto Legislativo 46/97 e successivi aggiornamenti al fabbricante, garantiscono durante la fase di commercializzazione del dispositivo medico il mantenimento e la validità delle sue caratteristiche, definite dallo stesso fabbricante nelle fasi di progettazione e di verifica dei requisiti essenziali.

Il fabbricante può dotarsi di vari strumenti per effettuare la vigilanza e la sorveglianza sui dispositivi medici del mercato e deve instaurare un sistema di qualità o delle procedure specifiche che gli permettano di adempiere ai suoi obblighi con precisione e puntualità.

Una corretta gestione dei reclami è fondamentale per tenere sotto controllo le prestazioni e la sicurezza dei dispositivi medici. È pertanto auspicabile che le varie funzioni aziendali di un fabbricante coinvolte nelle attività di vigilanza e sorveglianza dei dispositivi contribuiscano in maniera partecipata e propositiva a tenere sotto controllo le prestazioni e la sicurezza del dispositivo medico.

CONCLUSIONI GENERALI

Le Direttive del Nuovo Approccio permettono di sviluppare, in completa conformità alla legge, prodotti alquanto diversi.

Tra questi, vi sono i dispositivi medici a base di sostanze, detti solitamente "*borderline*", in quanto non immediatamente e intuitivamente riconoscibili quali dispositivi medici. Questi prodotti non possono essere considerati farmaci perché non hanno un meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico, né integratori o cosmetici poiché, al contrario di queste categorie di prodotti, essi hanno finalità terapeutiche.

Abbiamo preferito riconoscere nella definizione "dispositivi medici a base di sostanze" tutti i dispositivi medici denominati solitamente "*borderline*" poiché tali prodotti possono essere "*borderline*" soltanto fino a quando il fabbricante non li caratterizza come dispositivi medici. La parola "*borderline*" non definisce il dispositivo medico a base di sostanze, ma piuttosto descrive la terra di confine in cui tale prodotto si trova prima di aver dimostrato di essere un dispositivo. Questo confine è delimitato dall'evidenza scientifica con la quale il fabbricante supporta il meccanismo d'azione e la performance del suo prodotto.

Questo documento ha confermato che gli elementi per considerare un prodotto un dispositivo medico sono chiari. Esso deve avere un fine terapeutico e un meccanismo d'azione primario non farmacologico, immunologico o metabolico. Ogni prodotto deve essere valutato caso per caso. È quindi il fabbricante che si fa carico di sviluppare o applicare protocolli sperimentali noti per la dimostrazione del meccanismo d'azione del dispositivo e per sostenerne con evidenze scientifiche la performance rivendicata.

Una volta classificato quale dispositivo medico, il prodotto deve attenersi alle richieste del Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 (attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici) e successive modifiche ed integrazioni.

Questo vale *in primis* per la redazione del Fascicolo Tecnico, strumento essenziale per dimostrare la conformità del dispositivo medico ai requisiti della Direttiva e oggetto specifico di queste linee guida. Vale anche per la redazione delle istruzioni per l'uso e dell'etichettatura, per la richiesta di autorizzazione alla pubblicità e per la libera circolazione del dispositivo in Europa.

Lo scopo che ci siamo prefissati nella redazione di queste linee guida è, da una parte, quello di fornire al fabbricante delle indicazioni su come orientarsi nella valutazione del proprio dispositivo medico, nonché uno strumento tecnico-pratico per l'allestimento del Fascicolo Tecnico e, dall'altra, quello di rassicurare Organismi Notificati e Autorità Competenti sull'approccio responsabile e competente del fabbricante in merito alla valutazione del proprio dispositivo medico e alla necessità di produrre delle evidenze documentali appropriate e approfondite, in conformità a quanto richiesto dalla Direttiva 93/42/CEE.

ALLEGATO I

ESEMPI DI MECCANISMI D'AZIONE NON FARMACOLOGICI

ESTRATTI DA PIANTE MEDICINALI

Si ritiene altrettanto interessante citare alcuni esempi di dispositivi medici, che nella loro composizione più o meno complessa, contengono estratti da piante medicinali.

Tra le piante medicinali, ve ne sono alcune che esplicano la propria azione attraverso sostanze che agiscono sull'organismo umano in modo meccanico, rientrando pertanto nella categoria di dispositivi medici.

Tra queste possiamo annoverare l'***Althaea Officinalis***, nota per gli effetti emollienti, lenitivi, antinfiammatori e calmanti che ha sull'organismo, dovuti alla presenza nella pianta di un elevato contenuto in mucillagini (25%). Le mucillagini sono costituite da polisaccaridi eterogenei che, dispersi in acqua, formano soluzioni colloidali viscose, acquisendo la capacità di formare una pellicola protettiva sulla mucosa con la quale entrano in contatto. La barriera esercitata da tale pellicola determina gli effetti sopracitati.

Ad esempio, a livello gastrico i polisaccaridi costituenti le mucillagini dell'Althaea formano un film protettivo (mucoadesivo) sulle pareti dello stomaco e ne proteggono la mucosa da agenti irritanti quali, per esempio, l'acido secreto dalle stesse pareti gastriche, esercitando quindi un effetto gastro-protettore.

La ***Malva Sylvestris*** rappresenta un altro esempio di pianta dall'elevato contenuto di mucillagini che agiscono con il meccanismo d'azione illustrato per l'Althaea. La Malva viene utilizzata per gli effetti emollienti e bechici, grazie alla pellicola protettiva di mucillagini sulle mucose orali.

La Piantaggine (***Plantago Major***) ha usi simili per gli stessi motivi di protezione delle mucose esercitata grazie alla formazione di un film mucoadesivo sulle mucose (vedi Paragrafo 3). La Piantaggine contiene circa il 6,5% di mucillagini costituite da almeno 4 polisaccaridi tra cui D-galattosio e L-arabinosio. Le mucillagini contenute nella pianta sono sostanze amorfe che, grazie alle loro proprietà fisiche, si stratificano sulle mucose rivestendole di uno strato che le protegge dagli stimoli irritativi; le mucillagini svolgono un effetto emolliente e protettivo tramite l'azione di aderire e ricoprire gli epiteli. Pertanto, la Piantaggine viene tradizionalmente utilizzata per la sua azione demulcente come trattamento di alcune patologie infiammatorie a carico dell'apparato otorinolaringoiatrico.

Si nota che in tutti e tre i casi i costituenti della pianta responsabili dell'effetto terapeutico sono gli stessi: i polisaccaridi, e lo stesso è anche il meccanismo d'azione che esplicano sul corpo umano: la adesione alla superficie per proteggerla.

ESEMPI DI DISPOSITIVI MEDICI CONTENENTI SOSTANZE CON MECCANISMO D'AZIONE FARMACOLOGICO ACCESSORIO

CEMENTI OSSEI

I prodotti che incorporano come parte integrante una sostanza che, impiegata separatamente, può essere considerata un medicinale ai sensi dell'art. 1 del Decreto Legislativo 219/2006 possono essere ritenuti dispositivi medici o medicinali in base al meccanismo d'azione principale ed alla destinazione d'uso. È il caso, per esempio, dei cementi ossei, che sono indubbiamente dei dispositivi medici perché esplicano la loro azione (fissaggio delle protesi) con un meccanismo di tipo fisico. I cementi contenenti antibiotici, la cui azione principale rimane il fissaggio delle protesi, sono anch'essi dispositivi medici; in questo caso, infatti, l'antibiotico è stato introdotto per ridurre esclusivamente il rischio d'infezione durante e dopo l'intervento chirurgico e l'azione antibiotica è chiaramente accessoria.

BENDAGGI

Un altro esempio indicativo è costituito dai cerotti, bendaggi e garze destinati alla guarigione delle ferite. Questi prodotti sono dispositivi medici poiché sono utilizzati come barriera meccanica per la compressione e l'assorbimento degli essudati. Nel caso in cui questi prodotti contengano anche una sostanza antibiotica o cicatrizzante che contribuisca, per esempio, a tenere sotto controllo il microambiente di una ferita o a favorire la cicatrizzazione di ferite che potrebbero cicatrizzare solo per seconda intenzione, come nel caso di ferite lacero-contuse, sono comunque classificabili come dispositivi medici poiché la loro destinazione d'uso rimane la protezione della pelle lesa.

PRODOTTI ODONTOIATRICI

Si riporta l'esempio di prodotti per uso odontoiatrico classificati come dispositivi medici, che presentano un'associazione tra un polimero e la Clorexidina digluconato. La Clorexidina (CHX) è utilizzata in odontoiatria per curare e prevenire la malattia parodontale, infatti ha un ampio spettro d'azione sui principali batteri presenti sulla placca e nelle tasche parondontali.

In commercio esistono formulazioni contenenti CHX notificate come cosmetici, in quanto tale sostanza a concentrazioni inferiori allo 0,3%, espressa come base, ha caratteristiche "conservanti" (all. 3 legge 713/86), quindi priva di effetto terapeutico. La situazione è però abbastanza complessa poiché negli anni passati, quando ancora le legislazioni di riferimento erano meno articolate o addirittura inesistenti, altre formulazioni contenenti CHX alla concentrazione dello 0,2 o 0,12% furono invece registrate come medicinali.

Le formulazioni a base di un co-polimero sintetico filmogeno, il polivilpirrolidonevinilacetato (PVP-VA), in associazione con CHX digluconato hanno la caratteristica di forma-

re una pellicola protettiva sui denti e sulle gengive contribuendo, con un'azione meccanica, ad alleviare i sintomi provocati da irritazioni della mucosa orale e di impedire inoltre, con lo stesso meccanismo, la formazione e la deposizione di placca dentale.

L'associazione con la CHX digluconato assicura un'azione antisettica sulla componente filmogena.

In questi dispositivi medici, in forma di gel e collutorio, la CHX ha un'azione antisettica ancillare al polimero che, filmando, protegge le gengive o le suture o il tessuto gengivale intorno agli impianti. Queste formulazioni sono infatti classificate come dispositivi medici Classe III in accordo con la Regola 13 della Direttiva sui dispositivi medici.

Come risulta dalla descrizione, l'effetto barriera è il principale meccanismo d'azione dovuto alle caratteristiche chimico- fisiche, note in letteratura, del co-polimero PVP-VA che riveste la mucosa e i denti e, quindi, mediante un'azione meccanica li protegge impedendo alla placca di depositarsi sui denti e creando la condizione ottimale per il ripristino delle condizioni fisiologiche della mucosa orale.

La CHX digluconato ha la funzione esclusiva di tenere sotto controllo la contaminazione della componente filmogena, impedendone la colonizzazione batterica e micetica.

PRODOTTI OFTALMICI

Sono disponibili, in analogia, esempi di prodotti per uso oftalmico classificati come dispositivi medici, perché indicati per la medicazione di ferite e abrasioni della superficie oculare di origine traumatica o come esiti di interventi chirurgici.

Queste preparazioni, a base di polimeri naturali, agiscono con meccanismo fisico, poiché si mescolano alle lacrime formando un **bendaggio viscoso**, che protegge la superficie oculare, durante il processo di riparazione dell'epitelio corneale. Questi stessi prodotti potranno contenere una **sostanza antibiotica** con funzione accessoria, per il controllo del microambiente della ferita oculare. La sua presenza non interferirà con il processo fisiologico di rigenerazione dell'epitelio leso.

La presenza dell'antibiotico con funzione accessoria contribuirà a migliorare le prestazioni del dispositivo medico ed a ridurre potenziali rischi di contaminazione per il paziente.

Altro esempio che si ritiene particolarmente interessante è rappresentato da un prodotto destinato al campo chirurgico oftalmico, costituito da due componenti:

3) contenitore monodose contenente una soluzione ad impiego topico sulla superficie oculare, costituita essenzialmente da sodio ialuronato e dall'anestetico Lidocaina Cloridrato alla concentrazione del 2%;

4) siringa pre-riempita contenente una soluzione destinata ad essere iniettata in camera anteriore nel corso dell'intervento chirurgico. La soluzione è anch'essa a base di sodio ialuronato, a concentrazione nettamente superiore, e di Lidocaina Cloridrato, invece presente ad una concentrazione inferiore: può essere all'1.0% o all'1.5% a seconda delle confezioni.

Entrambi i componenti presentano in formulazione una sostanza avente meccanismo d'azione farmacologico: la Lidocaina Cloridrato.

Di seguito si riporta la destinazione d'uso del dispositivo medico sia per la soluzione ad impiego topico che per quella ad impiego intracamerale:

- Soluzione topica:

  "Grazie alla presenza di sodio ialuronato, il prodotto idrata e lubrifica la superficie dell'occhio nella preparazione e durante il corso dell'intervento intraoculare. L'applicazione nella fase preoperatoria migliora l'idratazione delle cellule epiteliali corneali ed assicura che la cornea rimanga trasparente ed idratata durante la pratica chirurgica e che non venga, quindi, compromessa. Le proprietà lubrificanti garantiscono che una piccola incisione possa essere eseguita in modo ottimale. La Lidocaina è incorporata come agente anestetico ancillare che normalmente potrebbe essere applicato dal chirurgo nelle procedure anestetiche di routine."

- Soluzione intracamerale:

  "La soluzione, iniettata nella camera anteriore nel corso di interventi chirurgici per l'asportazione della cataratta o per l'impianto di lenti protesiche, facilita la procedura. Infatti il viscoelastico crea e mantiene la profondità della camera e lo spazio operatorio, minimizzando in tal modo il rischio di danno meccanico alle strutture oculari coinvolte. Un anestetico è incorporato nel viscoelastico. L'anestesia si instaura rapidamente e la durata dell'effetto anestetico è di circa 20-30 minuti."

Lo scopo primario, sia della soluzione topica che di quella intracamerale, è legato alla presenza del sodio ialuronato. La prima soluzione, infatti, è finalizzata ad idratare e lubrificare la superficie oculare per proteggere i tessuti nel corso dell'intervento e migliorare la pratica chirurgica grazie all'azione umettante del polisaccaride, il quale agisce con meccanismo chimico-fisico. La seconda soluzione, ad impiego intracamerale, contiene invece una concentrazione superiore di sodio ialuronato, che conferisce al fluido spiccate proprietà viscoelastiche che, con meccanismo puramente fisico, agisce mantenendo adese le pareti intracamerali.

La presenza in entrambe le soluzioni di una sostanza ad azione anestetica, solitamente impiegata come medicinale, è relegata ad un ruolo secondario ma comunque di grande utilità poiché necessario nella pratica chirurgica. La destinazione d'uso ed il meccanismo d'azione del prodotto comportano comunque la classificazione dello stesso come medical device di Classe III, in accordo alla Regola n.13 riportata nell'Allegato IX del Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46.

Si ritiene opportuno far notare, però, che il prodotto descritto ha determinato un'interpretazione regolatoria non uniforme nell'ambito dell'Unione Europea: il dispositivo medico è stato certificato da un Organismo Notificato olandese e commercializzato in molti paesi europei, ma non nel mercato del Regno Unito, poiché l'Autorità Regolatoria locale non ha concordato con l'attribuzione alla sostanza medicinale di un ruolo ancillare rispetto allo scopo d'impiego.

ESEMPIO DI MECCANISMO D'AZIONE NON PERTINENTE ALLA DESTINAZIONE D'USO

È anche vero che, se da un lato la destinazione d'uso può variare in base alle caratteristiche del prodotto, dall'altro può influenzare la classificazione del prodotto stesso. Un caso molto significativo è rappresentato da prodotti contenenti uno stesso corticosteroide (triamcinolone) per uso oftalmico, che hanno finalità nettamente diverse. Questo stesso corticosteroide è impiegato da diversi anni nel trattamento di alcune patologie oftalmiche e solo recentemente viene impiegato anche in chirurgia oftalmica per la visualizzazione del corpo vitreo.

In quest'ultimo caso, il prodotto contenente il corticosteroide colora il corpo vitreo con un meccanismo fisico per favorirne la rimozione. Rimane nel vitreo per un periodo molto breve (generalmente non più di 10 minuti). Quindi, anche se tale corticosteroide è un principio attivo presente in prodotti medicinali, in questo caso non esercita un'azione farmacologica, né primaria né accessoria. Il prodotto impiegato in vitrectomia, rappresenta soltanto un supporto tecnico alla procedura chirurgica. In definitiva, il prodotto non vanta l'attività farmacologica del triamcinolone, quindi non è un farmaco; la presenza del corticosteroide non è nemmeno prevista allo scopo di conferire un'attività farmacologica accessoria ad un dispositivo medico. La destinazione d'uso e il meccanismo d'azione di questo prodotto ne supportano la classificazione come dispositivo medico appartenente ad una Classe di rischio inferiore alla III (per esempio alla Classe II b).

ESEMPIO DI STESSO EFFETTO OTTENUTO CON DUE MECCANISMI DIVERSI: FARMACOLOGICO E NON FARMACOLOGICO

Diminuzione di produzione di prostaglandine pro-infiammatorie sia per un'azione diretta di una sostanza sul sistema cellulare (ad esempio il cortisone, o un FANS), sia per una protezione delle cellule con un meccanismo d'azione di barriera, mediato dalla mucoadesione, che riduce l'esposizione dell'organo bersaglio agli agenti irritanti/infiammatori.

Nel primo caso si assiste ad un meccanismo d'azione farmacologico, in quanto l'interazione avviene direttamente tra il FANS e un enzima intracellulare, la ciclo-ossigenasi; nel secondo caso, si è in presenza di un meccanismo d'azione chimico-fisico/meccanico. Attenzione, il risultato misurabile per quanto riguarda il marker di infiammazione prostaglandina sarà lo stesso.

ALLEGATO II

INFORMAZIONI CHE IL FABBRICANTE DEVE FORNIRE SU ETICHETTATURA E ISTRUZIONI PER L'USO

Si riporta il Punto 13 dei Requisiti Essenziali relative alle informazioni fornite dal fabbricante sui materiali di confezionamento (etichettatura) e nelle istruzioni per l'uso.

13. INFORMAZIONI FORNITE DAL FABBRICANTE

13.1. Ogni dispositivo è corredato delle necessarie informazioni atte a garantirne un'utilizzazione appropriata e del tutto sicura, tenendo conto della formazione e delle conoscenze dei potenziali utilizzatori, e a consentire l'identificazione del fabbricante.

Le informazioni sono costituite dalle indicazioni riportate sull'etichetta e dalle indicazioni contenute nelle istruzioni per l'uso. Le informazioni necessarie per garantire un'utilizzazione sicura del dispositivo devono figurare, se possibile e opportuno, sul dispositivo stesso e/o sull'imballaggio unitario o, eventualmente, sull'imballaggio commerciale. Se l'imballaggio unitario non è fattibile, le istruzioni devono figurare su un foglio illustrativo che accompagna uno o più dispositivi.

Tutti i dispositivi devono contenere nell'imballaggio le istruzioni per l'uso. In via eccezionale tali istruzioni non sono necessarie per i dispositivi appartenenti alle classi I e IIa, qualora sia possibile garantire una un'utilizzazione sicura senza dette istruzioni.

13.2. Se del caso, le informazioni vanno fornite sotto forma di simboli. I simboli e i colori di identificazione utilizzati devono essere conformi alle norme armonizzate. Se in questo settore non esistono norme, i simboli e i colori sono descritti nella documentazione che accompagna il dispositivo.

13.3. L'etichettatura deve contenere le informazioni seguenti:

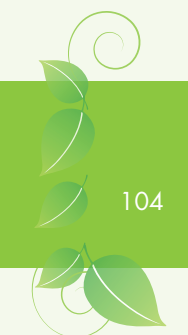
a) nome o ragione sociale e indirizzo del fabbricante. Per i dispositivi importati nella Comunità al fine di esservi distribuiti, l'etichettatura o l'imballaggio esterno o le istruzioni per l'uso contengono, inoltre, il nome e l'indirizzo del mandatario qualora il fabbricante non abbia sede nella Comunità;

b) le indicazioni strettamente necessarie per identificare il dispositivo e il contenuto della confezione destinate in special modo agli utilizzatori;

c) se del caso, la parola «STERILE»;

d) se del caso, il numero di codice del lotto preceduto dalla parola «LOTTO» o il numero di serie;

e) se del caso, l'indicazione della data entro cui il dispositivo dovrebbe esser utilizzato, in condizioni di sicurezza, espressa in anno/mese;

f) se del caso, l'indicazione che il dispositivo è monouso. L'indicazione del fabbricante relativa al carattere monouso del dispositivo deve essere coerente in tutta la Comunità;

g) per i dispositivi su misura, l'indicazione «dispositivo su misura»;

h) per i dispositivi destinati ad indagini cliniche, l'indicazione «destinato esclusivamente ad indagini cliniche»;

i) le condizioni specifiche di conservazione e/o di manipolazione;

j) eventuali istruzioni specifiche di utilizzazione;

k) avvertenze e/o precauzioni da prendere;

l) l'anno di fabbricazione per i dispositivi attivi diversi da quelli di cui alla lettera e). Questa indicazione può essere inserita nel numero di lotto o di serie;

m) il metodo di sterilizzazione, se del caso;

n) nel caso di un dispositivo di cui all'articolo 2, comma 2-bis, una menzione indicante che il dispositivo incorpora, come parte integrante, un derivato del sangue umano.

13.4. Se la destinazione prevista di un determinato dispositivo non è immediatamente chiara per l'utilizzatore, il fabbricante deve indicarlo chiaramente sull'etichetta e nelle istruzioni per l'uso.

13.5. I dispositivi e le parti staccabili devono essere identificati, eventualmente a livello di lotto, e qualora ciò sia ragionevolmente possibile, in modo da permettere di intraprendere eventuali azioni che si rendessero necessarie per identificare rischi potenziali causati dai dispositivi e dalle parti staccabili.

13.6. Le istruzioni per l'uso devono contenere, ove necessario, le informazioni seguenti:

a) le indicazioni previste al punto 13.3, tranne quelle indicate alle lettere d) ed e);

b) le prestazioni previste al punto 3 e gli eventuali effetti collaterali non desiderati;

c) se un dispositivo deve essere installato o connesso ad altri dispositivi o impianti per funzionare secondo la destinazione prevista, le caratteristiche necessarie e sufficienti per identificare i dispositivi o gli impianti che devono essere utilizzati per ottenere una combinazione sicura;

d) tutte le informazioni che consentono di verificare se un dispositivo è installato correttamente e può funzionare in maniera adeguata e sicura, nonché le informazioni riguardanti la natura e la frequenza delle operazioni di manutenzione e di taratura necessarie per garantire costantemente il buon funzionamento e la sicurezza del dispositivo;

e) se del caso, le informazioni alle quali attenersi per evitare i rischi connessi con l'impianto del dispositivo;

f) le informazioni riguardanti i rischi d'interferenze reciproche dovute alla presenza del dispositivo durante le indagini o trattamenti specifici;

g) le istruzioni necessarie in caso di danneggiamento dell'involucro che garantisce la sterilità del dispositivo e, ove necessario, l'indicazione dei metodi da seguire per sterilizzare nuovamente il dispositivo;

h) se un dispositivo è destinato ad essere riutilizzato, le informazioni relative ai procedimenti appropriati ai fini della riutilizzazione, compresa la pulizia, la disinfezione, l'imballaggio e, ove necessario, il metodo di sterilizzazione se il dispositivo dev'essere risterilizzato, nonché eventuali restrizioni sul numero delle riutilizzazioni possibili.
Qualora vengano forniti dispositivi che devono essere sterilizzati prima dell'uso, le istruzioni relative alla pulizia e alla sterilizzazione devono essere tali, se seguite correttamente, da permettere al dispositivo di essere sempre conforme ai requisiti di cui alla parte I. Se il dispositivo reca l'indicazione che è monouso, le informazioni riguardanti le caratteristiche note e i fattori tecnici di cui il fabbricante è a conoscenza che potrebbero comportare un rischio se il dispositivo dovesse essere riutilizzato. Se, in conformità del punto 13.1, non sono necessarie istruzioni per l'uso, le informazioni devono deve essere messe a disposizione dell'utilizzatore su richiesta;

i) le informazioni necessarie qualora, prima di essere utilizzato, un dispositivo debba essere soggetto ad un trattamento o ad una manipolazione specifica (per esempio sterilizzazione, assemblaggio finale, ecc.);

j) se un dispositivo emette radiazioni a scopo medico, le informazioni necessarie riguardanti la natura, il tipo, l'intensità e la distribuzione delle radiazioni.
Le istruzioni per l'uso devono inoltre contenere le eventuali informazioni che possono consentire al personale sanitario di informare il paziente sulle controindicazioni e sulle precauzioni da prendere. Tali informazioni conterranno in particolare gli elementi seguenti:

k) le precauzioni da prendere in caso di cambiamento delle prestazioni del dispositivo;

l) le precauzioni da prendere durante l'esposizione, in condizioni ambientali ragionevolmente prevedibili, a campi magnetici, ad influenze elettriche esterne, a scariche elettrostatiche, alla pressione o alle variazioni della pressione atmosferica, all'accelerazione, a fonti termiche di combustione, ecc.;

m) le necessarie informazioni riguardanti la specialità o le specialità medicinali che il dispositivo in questione deve somministrare, compresa qualsiasi restrizione alla scelta delle sostanze da somministrare;

n) le precauzioni da prendere qualora un dispositivo presenti un rischio imprevisto specifico connesso con l'eliminazione del dispositivo stesso;

o) le sostanze medicinali o i derivati del sangue umano incorporati nel dispositivo come parte integrante conformemente al punto 7.4;

p) il grado di precisione indicato per i dispositivi di misura;

q) la data di emissione dell'ultima versione delle istruzioni per l'uso.

ALLEGATO III

REGOLE DI CLASSIFICAZIONE SECONDO ALLEGATO IX DEL DECRETO LEGISLATIVO 24 FEBBRAIO 1997, N. 46 EMENDATO COL DECRETO LEGISLATIVO 25.01.2010, N.37

ALLEGATO IX

Criteri di Classificazione

I. DEFINIZIONI

1. DEFINIZIONI RIGUARDANTI LE REGOLE DI CLASSIFICAZIONE

1.1. Durata

Temporanea	Destinati ad essere utilizzati di norma per una durata continua inferiore a 60 minuti.
Breve termine	Destinati ad essere utilizzati di norma per una durata continua inferiore a 30 giorni.
Lungo termine	Destinati ad essere utilizzati di norma per una durata continua superiore a 30 giorni.

1.2. Dispositivi invasivi

Dispositivo invasivo - Dispositivo che penetra parzialmente o interamente nel corpo tramite un orifizio del corpo o una superficie corporea.

Orifizio del corpo - Qualsiasi apertura naturale del corpo, compresa la superficie esterna del globo oculare, oppure qualsiasi apertura artificiale e permanente quale uno stoma.

Dispositivo invasivo di tipo chirurgico - Dispositivo invasivo che penetra nel corpo attraverso la superficie corporea mediante o nel contesto di un intervento chirurgico.

Ai fini del presente decreto i dispositivi diversi da quelli contemplati nel precedente comma e che producono penetrazione, ma non attraverso un determinato orifizio del corpo, sono considerati come dispositivi invasivi di tipo chirurgico.

Dispositivo impiantabile - Qualsiasi dispositivo destinato a:

- essere impiantato totalmente nel corpo umano, oppure
- sostituire una superficie epiteliale o la superficie oculare, mediante intervento chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento.

Dispositivo impiantabile è considerato anche qualsiasi dispositivo destinato ad essere introdotto parzialmente nel corpo umano mediante intervento chirurgico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento per un periodo di almeno 30 giorni.

1.3. Strumento chirurgico riutilizzabile

Strumento destinato, senza essere allacciato ad un altro dispositivo medico attivo, ad un uso chirurgico per tagliare, perforare, segare, grattare, raschiare, pinzare, retrarre, graffare o per procedure analoghe e che può essere riutilizzato dopo l'effettuazione delle opportune procedure.

1.4. Dispositivo medico attivo

Dispositivo medico dipendente, per il suo funzionamento, da una fonte di energia elettrica o di altro tipo di energia, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità e che agisce convertendo tale energia. Un dispositivo medico destinato a trasmettere, senza modificazioni di rilievo, l'energia, le sostanze o altri elementi tra un dispositivo medico attivo e il paziente non è considerato un dispositivo medico attivo. Il software indipendente (stand-alone) è considerato un dispositivo medico attivo.

1.5. Dispositivo attivo terapeutico

Dispositivo medico attivo utilizzato da solo o in combinazione con altri dispositivi medici, destinato a sostenere, modificare, sostituire o ripristinare le funzioni o le strutture biologiche nel contesto di un trattamento o per alleviare una malattia, una ferita o un handicap.

1.6. Dispositivo attivo destinato alla diagnosi

Dispositivo medico attivo utilizzato da solo o in combinazione con altri dispositivi medici, destinato a fornire informazioni riguardanti la diagnosi, la diagnosi precoce, il controllo o il trattamento di stati fisiologici, di stati di salute, di malattie o di malformazioni congenite.

1.7. Sistema circolatorio centrale

Ai fini della presente Direttiva si intendono per "sistema circolatorio centrale" i seguenti vasi: arteriae pulmonales, aorta ascendens, arcus aortae, aorta descendens fino alla bifurcatio aortae, arteriae coronariae, arteria carotis communis, arteria carotis externa, arteria carotis interna, arteriae cerebrales, truncus brachiocephalicus, venae cordis, venae pulmonales, vena cava superior, vena cava inferior.

1.8. Sistema nervoso centrale

Nel contesto del presente decreto si intende per «sistema nervoso centrale» il cervello, le meningi e il midollo spinale.

II. REGOLE DI APPLICAZIONE

2.1. *L'applicazione delle regole di classificazione deve basarsi sulla destinazione dei dispositivi.*

2.2. *Se un dispositivo è destinato ad essere utilizzato in combinazione con un altro dispositivo, le regole di classificazione devono applicarsi separatamente a ciascun dispositivo. Gli accessori sono classificati separatamente dal dispositivo con cui sono impiegati.*

2.3. *Il software destinato a far funzionare un dispositivo o ad influenzarne l'uso rientra automaticamente nella stessa classe del dispositivo.*

2.4. *Se un dispositivo non è destinato ad essere utilizzato esclusivamente o principalmente in una determinata parte del corpo, esso deve essere considerato e classificato in base all'utilizzazione più critica specificata.*

2.5. *Se ad un dispositivo si applicano più regole, tenuto conto delle prestazioni che gli sono assegnate dal fabbricante, si applicano le regole più rigorose che portano alla classificazione più elevata.*

2.5-bis. Nel calcolo della durata di cui al punto 1.1 della Parte I, con utilizzo per una *"durata continua"* si intende un effettivo uso ininterrotto del dispositivo per quella che è la sua destinazione. È comunque considerato un prolungamento dell'utilizzo corrispondente a una durata continua l'uso di un dispositivo che venga interrotto per consentire la sua immediata sostituzione con lo stesso dispositivo o con uno identico.

III. CLASSIFICAZIONE

1. DISPOSITIVI NON INVASIVI

1.1. Regola 1

Tutti i dispositivi non invasivi rientrano nella Classe I, a meno che non sia d'applicazione una delle regole seguenti.

1.2. Regola 2

Tutti i dispositivi non invasivi destinati alla canalizzazione o alla conservazione di sangue, liquidi o tessuti corporei, liquidi o gas destinati ad una trasfusione, somministrazione o introduzione nel corpo, rientrano nella Classe II a, quando:

- possono essere collegati con un dispositivo medico attivo appartenente alla Classe II a o ad una classe superiore;
- sono destinati ad essere utilizzati per la conservazione o la canalizzazione di sangue o di altri liquidi corporei o la conservazione di organi, di parti di organi o di tessuti corporei.

In tutti gli altri casi, essi rientrano nella Classe I.

1.3. Regola 3

Tutti i dispositivi non invasivi intesi a modificare la composizione biologica o chimica del sangue, di altri liquidi corporei o di altri liquidi destinati a trasfusione nel corpo rientrano nella Classe II b, a meno che il trattamento non consista in filtraggio, centrifugazione o scambi di gas, di calore, nel qual caso rientrano nella Classe II a.

1.4. Regola 4

Tutti i dispositivi non invasivi in contatto con la pelle lesa:

- rientrano nella Classe I se sono destinati ad essere utilizzati come barriera meccanica per la compressione, per l'assorbimento degli essudati;
- rientrano nella Classe II b se sono destinati ad essere utilizzati principalmente con ferite che hanno leso il derma e che possono cicatrizzare solo per seconda intenzione;
- rientrano nella Classe II a in tutti gli altri casi, ivi compresi i dispositivi destinati principalmente a tenere sotto controllo il microambiente di una ferita.

2. DISPOSITIVI INVASIVI

2.1. Regola 5

Tutti i dispositivi invasivi in relazione con gli orifizi del corpo, diversi dai dispositivi invasivi di tipo chirurgico, che non sono destinati ad essere allacciati ad un dispositivo medico attivo o che sono destinati ad essere allacciati ad un dispositivo medico attivo appartenente alla Classe I:

- rientrano nella Classe I se sono destinati ad un uso temporaneo;
- rientrano nella Classe II a se sono destinati ad un uso a breve termine, a meno che non vengano utilizzati nella cavità orale fino alla faringe, in un canale dell'orecchio fino al timpano o in una cavità nasale, nel qual caso rientrano nella Classe I;
- rientrano nella Classe II b se sono destinati ad un uso a lungo termine, a meno che non vengano utilizzati nella cavità orale fino alla faringe, in un canale dell'orecchio fino al timpano o in una cavità nasale e che non rischino di essere assorbiti dalla membrana mucosa, nel qual caso essi rientrano nella Classe II a.

Tutti i dispositivi invasivi in relazione con gli orifizi del corpo, diversi dai dispositivi invasivi di tipo chirurgico, destinati ad essere connessi ad un dispositivo medico attivo appartenente alla Classe II a o ad una Classe superiore, rientrano nella Classe II a.

2.2. Regola 6

Tutti i dispositivi invasivi di tipo chirurgico destinati ad un uso temporaneo rientrano nella Classe II a, a meno che non siano:

- destinati specificamente a controllare, diagnosticare, sorvegliare o correggere difetti del cuore o del sistema circolatorio centrale attraverso un contatto diretto con dette parti del corpo, nel qual caso rientrano nella Classe III;
- strumenti chirurgici riutilizzabili, nel qual caso essi rientrano nella Classe I;
- destinati specificamente ad essere utilizzati in contatto diretto con il sistema nervoso centrale, nel quale caso rientrano nella Classe III;
- destinati a rilasciare energia sotto forma di radiazioni ionizzanti, nel qual caso rientrano nella Classe II b;
- destinati ad avere un effetto biologico o ad essere interamente o principalmente assorbiti, nel qual caso rientrano nella Classe II b;
- destinati a somministrare medicinali mediante un sistema di rilascio, se ciò avviene in forma potenzialmente rischiosa tenuto conto della modalità di somministrazione, nel qual caso rientrano nella Classe II b.

2.3. Regola 7

Tutti i dispositivi invasivi di tipo chirurgico destinati ad un uso a breve termine rientrano nella Classe II a, a meno che non siano destinati:

- specificamente a controllare, diagnosticare, sorvegliare o correggere difetti del

cuore o del sistema circolatorio centrale attraverso un contatto diretto con dette parti del corpo, nel qual caso rientrano nella Classe III;

- specificamente ad essere utilizzati in contatto diretto con il sistema nervoso centrale, nel quale caso rientrano nella Classe III;
- a rilasciare energia sotto forma di radiazioni ionizzanti, nel qual caso rientrano nella Classe II b;
- ad avere un effetto biologico o ad essere interamente o principalmente assorbiti, nel qual caso rientrano nella Classe III;
- a subire una modifica chimica nel corpo, a meno che non siano posti nei denti o a somministrare specialità medicinali, nel qual caso rientrano nella Classe II b.

2.4. Regola 8

Tutti i dispositivi impiantabili e i dispositivi invasivi a lungo termine di tipo chirurgico rientrano nella Classe II b a meno che non siano destinati a:

- essere posti nei denti, nel qual caso rientrano nella Classe II a;
- essere utilizzati a contatto diretto con il cuore, il sistema circolatorio centrale o il sistema nervoso centrale, nel qual caso rientrano nella Classe III;
- avere un effetto biologico o essere interamente o principalmente assorbiti, nel qual caso rientrano nella Classe III;
- subire una modifica chimica nel corpo, a meno che non siano posti nei denti o a somministrare specialità medicinali, nel qual caso rientrano nella Classe III.

3. REGOLE AGGIUNTIVE APPLICABILI AI DISPOSITIVI ATTIVI

3.1. Regola 9

Tutti i dispositivi attivi terapeutici destinati a rilasciare o a scambiare energia rientrano nella Classe II a, a meno che le loro caratteristiche siano tali da permettere loro di rilasciare energia al corpo umano o scambiare energia con il corpo umano in forma potenzialmente pericolosa, tenuto conto della natura, della densità e della parte in cui è applicata l'energia, nel qual caso rientrano nella Classe II b.

Tutti i dispositivi attivi destinati a controllare o a sorvegliare le prestazioni di dispositivi attivi terapeutici appartenenti alla Classe II b, o destinati ad influenzare direttamente la prestazione di tali dispositivi, rientrano nella Classe II b.

3.2. Regola 10

I dispositivi attivi destinati alla diagnosi rientrano nella Classe II a se:

- sono destinati a rilasciare energia che sarà assorbita dal corpo umano, ad esclusione dei dispositivi utilizzati per illuminare il corpo del paziente nello spettro visibile; sono destinati a visualizzare in vivo la distribuzione di radio farmaci in vivo;

- sono destinati a consentire una diagnosi diretta o un controllo dei processi fisiologici vitali, a meno che siano specificamente destinati a controllare i parametri fisiologici vitali, ove la natura delle variazioni è tale da poter creare un pericolo immediato per il paziente, per esempio le variazioni delle funzioni cardiache, della respirazione o dell'attività del sistema nervoso centrale, nel qual caso rientrano nella Classe II b.

I dispositivi attivi destinati ad emettere radiazioni ionizzanti e destinati alla diagnosi, alla radioterapia o alla radiologia d'intervento, compresi i dispositivi che li controllano o che influenzano direttamente la loro prestazione, rientrano nella Classe II b.

3.3. Regola 11

Tutti i dispositivi attivi destinati a somministrare e/o a sottrarre medicinali, liquidi corporei o altre sostanze dal corpo rientrano nella Classe II a, a meno che ciò sia effettuato in una forma potenzialmente pericolosa, tenuto conto della natura delle sostanze in questione, della parte del corpo interessata e del modo di applicazione, nel qual caso rientrano nella Classe II b.

3.4. Regola 12

Tutti gli altri dispositivi attivi rientrano nella Classe I.

4. REGOLE SPECIALI

4.1. Regola 13

Tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, rientrano nella Classe III. Tutti i dispositivi che incorporano, come parte integrante, un derivato del sangue umano rientrano nella Classe III.

4.2. Regola 14

Tutti i dispositivi usati per la contraccezione o per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmissibili per contatto sessuale rientrano nella Classe II b, a meno che siano dispositivi impiantabili o dispositivi invasivi a lungo termine, nel qual caso rientrano nella Classe III.

4.3. Regola 15

Tutti i dispositivi destinati specificamente ad essere utilizzati per disinfettare, pulire, sciacquare o se necessario idratare le lenti a contatto rientrano nella Classe II b.

Tutti i dispositivi destinati specificamente ad essere utilizzati per disinfettare i dispositivi medici rientrano nella Classe II a, a meno che non siano destinati specificamente

ad essere utilizzati per disinfettare i dispositivi invasivi, nel qual caso rientrano nella Classe II b.

Questa regola non si applica ai prodotti destinati a pulire i dispositivi medici diversi dalle lenti a contatto mediante un'azione fisica.

4.4. Regola 16

I dispositivi destinati specificamente a registrare le immagini diagnostiche ottenute con raggi X rientrano nella Classe II a.

4.5. Regola 17

Tutti i dispositivi fabbricati utilizzando tessuti animali o loro derivati resi non vitali appartengono alla Classe III a meno che detti dispositivi non siano destinati a entrare in contatto solo con pelle intatta.

5. Regola 18

In deroga alle altre regole, le sacche per sangue rientrano nella Classe II b.

6. Regola 19

In deroga alle altre regole, le protesi mammarie rientrano nella Classe III.

ALLEGATO IV

NORME TECNICHE ARMONIZZATE

Le Direttive del Nuovo Approccio richiedono dei Requisiti Essenziali ai prodotti le richieste specifiche tecniche non sono più all'interno della normativa. Questo ha portato alla elaborazione di standard tecnici armonizzati, a supporto di questo tipo di normative.

I Requisiti Essenziali enunciano i risultati richiesti dal prodotto, i rischi che devono essere valutati, ma non descrivono le soluzioni tecniche per il raggiungimento di tali richieste. Le soluzioni tecniche specifiche possono essere riportate da uno standard tecnico, o da altre specifiche tecniche. Questa flessibilità permette ai Fabbricanti, i responsabili del prodotto, di applicare le norme che meglio si adattano al loro prodotto, tenendo conto dello stato dell'arte e delle conoscenze più attuali. Quindi, il raggiungimento della conformità ai requisiti essenziali secondo il Nuovo Approccio, può disporre delle conoscenze più recenti. Proprio per supportare la necessità di soddisfare i Requisiti Essenziali, vi è una procedura ufficiale di elaborazione di standard riconosciuti a livello Europeo. L'applicazione di tali standard presuppone la conformità ai Requisiti Essenziali cui si riferiscono.

Quindi, l'assenza di norme tecniche all'interno delle Direttive del Nuovo Approccio, non significa che i prodotti regolati dal Nuovo Approccio non abbiano norme tecniche di riferimento, ma tali tecniche sono fuori dalla normativa.

Rivestono carattere volontario, ma la conduzione dei test secondo tali norme presuppone la conformità ai Requisiti Essenziali cui esse fanno riferimento.

È importante notare che i requisiti essenziali richiedono di fatto la garanzia di benefici al paziente e l'assenza di rischi inaccettabili. Questa garanzia, anche se espressa diversamente, è la richiesta di base di tutte le normative dei prodotti anche del Vecchio Approccio.

Ai sensi della Direttiva 98/34/CE la "**norma**" è una specificazione tecnica approvata da un organismo riconosciuto a svolgere attività normativa per applicazione ripetuta o continua, la cui osservazione non è obbligatoria. Appartiene ad una delle seguenti categorie: Norma Internazionale (ISO), Norma Europea (EN) e Norma Nazionale (UNI).

Le norme, quindi, sono documenti che definiscono le caratteristiche (dimensionali, prestazionali, ambientali, di qualità, di sicurezza, di organizzazione ecc.) di un prodotto, processo o servizio, e sono il risultato del lavoro di esperti in Italia e nel mondo. Dalla sigla si può capire da chi è stata elaborata.

- ISO: individua le norme elaborate dall'ISO (*International Organization for Standardization*). Queste norme sono un riferimento applicabile in tutto il mondo. Ogni Paese può decidere se rafforzarne ulteriormente il ruolo adottandole come proprie norme nazionali, nel qual caso in Italia la sigla diventa **UNI ISO** (o **UNI EN ISO** se la norma è stata adottata anche a livello europeo)

- EN: identifica le norme elaborate dal CEN (*Comité Européen de Normalisation*). Le norme EN devono essere obbligatoriamente recepite dai Paesi membri CEN. Le norme EN sono dette **armonizzate**.

- <u>**UNI**</u>: contraddistingue tutte le norme nazionali italiane e nel caso sia l'unica sigla presente significa che la norma è stata elaborata direttamente dalle Commissioni UNI (*Ente Nazionale Italiano di Unificazione*).

Le norme sono periodicamente aggiornate. Alcune di queste sono pubblicate nella G.U. serie C, in una tabella che contiene le seguenti 5 colonne: l'organismo di normalizzazione europeo che ha adottato la norma, il riferimento della norma, la data in cui il riferimento della norma è stato pubblicato per la prima volta nella G.U. (questa è la data a partire dalla quale l'applicazione di tale norma conferisce la presunzione di conformità ai requisiti essenziali), i riferimenti delle norme sostituite e la data di cessazione della presunzione di conformità della norma sostituita.

Le norme tecniche divengono "**armonizzate**" quando vengono adottate a livello europeo, su mandato della Commissione, dai Comitati Europei di Normalizzazione CEN; solitamente costituiscono l'adozione in campo europeo di Norme internazionali (ISO).

In conclusione, la Direttiva 93/42/CEE relativa ai dispositivi medici, prevede specifici requisiti essenziali di efficacia e sicurezza a cui devono rispondere i dispositivi medici. Al fine di comprovare la conformità dei propri dispositivi medici a tali requisiti, il Fabbricante può applicare norme tecniche esistenti. La Direttiva prevede che dall'applicazione delle norme tecniche "**armonizzate**" deriva una **presunzione di conformità** a tali requisiti essenziali, dopo che essa sia stata valutata dal Comitato Europeo e quindi la sigla di tale norma comprenda le lettere EN.

GLOSSARIO

- **ANALISI DEL RISCHIO:** l'uso sistematico delle informazioni disponibili per identificare i pericoli e stimare il rischio. (7)

- **BATCH RECORD:** documentazione che registra la storia di ciascun lotto, dalle materie prime all'ottenimento del prodotto finito.

- **CHANGE CONTROL:** gestione delle modifiche che possono avere impatto sulle caratteristiche del prodotto. Qualora i requisiti del prodotto vengano modificati, l'organizzazione deve assicurare che i documenti pertinenti vengano aggiornati e che il personale interessato sia reso consapevole dei requisiti modificati. Tali modifiche devono essere identificate e devono esserne mantenute registrazioni. Le modifiche devono essere riesaminate, verificate e validate, per quanto appropriato, ed approvate prima della loro attuazione.(8)

- **CONFEZIONAMENTO PRIMARIO:** contenitore del prodotto che viene direttamente a contatto con esso (es. flacone, tubo, tappo, ecc.).

- **CONFEZIONAMENTO SECONDARIO:** contenitore del prodotto che non viene direttamente a contatto con esso (es. astuccio, bustina esterna, ecc.).

- **CONTROLLO QUALITÀ:** quella parte del Sistema di Qualità che si occupa di garantire che le materie prime ed i prodotti finiti destinati alla vendita non siano rilasciati fino a quando la loro qualità non sia giudicata soddisfacente.

- **CONVALIDA:** azione/serie di azioni documentate, finalizzate a dimostrare che una procedura, un processo, un'attrezzatura, un'attività oppure un sistema conduce ai risultati effettivamente attesi.

- **COSMETICO:** qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei.(3)

- **CROSS FINGERED ANALYSIS:** confronto proposto in forma tabellare tra il contenuto di differenti linee guida nell'ambito di una stessa tematica. Tale confronto avviene "incrociando" punto per punto le indicazioni presenti nei testi studiati ed è finalizzato ad evidenziare ed analizzare le indicazioni coincidenti ed i punti che presentano, invece, approcci differenti.

- **DANNO:** lesione fisica o danno alla salute delle persone, oppure danno alla proprietà o all'ambiente. (7)

- **DESTINAZIONE D'USO:** l'utilizzazione alla quale è destinato il dispositivo secondo le indicazioni fornite dal fabbricante nell'etichetta, nel foglio illustrativo o nel materiale pubblicitario.(1)

- **DEVIAZIONE:** spostamento significativo dalle procedure ed istruzioni definite nell'ambito del Sistema di Qualità; essa deve essere integralmente registrata, esaminata ed approvata per iscritto da una persona competente. Nei limiti del possibile, andrà evitata qualunque deviazione dalle istruzioni o dalle procedure prestabilite.

- **DIREZIONE TECNICA/PERSONA QUALIFICATA:** ruolo chiave in un Sistema di Qualità: persona avente la responsabilità di certificare che ciascun lotto di prodotto è stato fabbricato in conformità ai requisiti normativi pertinenti ed a quanto previsto dagli estremi di autorizzazione alla vendita dello stesso.

- **DISPOSITIVO MEDICO:** qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi (1)

- **DISPOSITIVO MEDICO BORDERLINE:** caso limite in cui non è chiaro, inizialmente, se un determinato prodotto è un dispositivo medico o meno. Pertanto la colloca-

zione regolatoria sembra poter ricadere all'interno di differenti categorie, come medicinali, cosmetici, biocidi, integratori alimentari, ecc. ed quindi difficile definire quale sia la normativa di riferimento da applicare. Oppure, in alternativa, caso limite in cui il prodotto rientra nella definizione di dispositivo medico, ma è escluso dalle direttive pertinenti per la sua destinazione d'uso.(2)

- **DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI SOSTANZE:** prodotto che possiede caratteristiche ed identità di dispositivo medico e contiene, al suo interno, componenti impiegati anche in medicinali, integratori o cosmetici.

- **FABBRICANTE:** la persona fisica o giuridica responsabile della progettazione, della fabbricazione, dell'imballaggio e dell'etichettatura di un dispositivo in vista dell'immissione in commercio a proprio nome, indipendentemente dal fatto che queste operazioni siano eseguite da questa stessa persona o da un terzo per suo conto. Gli obblighi che si impongono al fabbricante valgono anche per la persona fisica o giuridica che compone, provvede all'imballaggio, tratta, rimette a nuovo, etichetta uno o più prodotti prefabbricati o assegna loro la destinazione di dispositivo in vista dell'immissione in commercio a proprio nome. I predetti obblighi non si applicano alla persona la quale, senza essere il fabbricante compone o adatta dispositivi già immessi in commercio in funzione della loro destinazione ad un singolo paziente.(1)

- **FABBRICANTE OBL** (*Own Brand Labeller*): fabbricante che acquista un dispositivo medico finito - già certificato CE - da un fabbricante OEM (Original Equipment Manufacturer) per commercializzarlo, poi, con il proprio nome o marchio.

- **GESTIONE DEL RISCHIO:** applicazione sistematica di politiche, procedure e pratiche di gestione alle operazioni di analisi, valutazione e controllo e monitoraggio dei rischi. (7)

- **GLP** (Buona Pratica di Laboratorio): sistema di qualità riservato alla struttura organizzativa per la pianificazione, esecuzione, controllo, registrazione, archiviazione e reportistica di studi per la salute non clinici e di studi per la sicurezza ambientale.(6)

- **GMP** (Norme di Buona Fabbricazione): le regole tecniche relative all'assicurazione della qualità che garantiscono che i medicinali sono prodotti e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati.(5)

- **IMMISSIONE IN COMMERCIO:** la prima messa a disposizione a titolo oneroso o gratuito di dispositivi, esclusi quelli destinati alle indagini cliniche, in vista della distribuzione o utilizzazione nel mercato comunitario, indipendentemente dal fatto che si tratti di dispositivi nuovi o rimessi a nuovo.(1)

- **INTEGRATORE ALIMENTARE:** prodotto alimentare destinato ad integrare la comune dieta e che costituisce una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine ed i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forma predosata (capsule, pastiglie, compresse, pillole, gomme da masticare e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili di liquidi e di polveri destinati ad essere assunti in piccoli quantitativi unitari).(4)

- **MANDATARIO:** la persona fisica o giuridica stabilita nel territorio dell'Unione Europea che, dopo essere stata espressamente designata dal fabbricante, agisce e può essere interpellata dalle autorità nazionali competenti e dagli organismi comunitari in vece del fabbricante per quanto riguarda gli obblighi imposti a quest'ultimo.(1)

- **MEDICINALE:** ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.(5)

- **MIGRAZIONE:** rilascio di sostanze da contenitore di plastica o resine al prodotto finito in esso contenuto.

- **ORGANISMO NOTIFICATO** (o designato): organismo autorizzato con apposita procedura dalle autorità competenti dei vari Stati dell'Unione Europea, ad espletare le procedure di valutazione della conformità/certificazione di marcatura CE per i dispositivi medici.(1)

- **PERICOLO:** una potenziale fonte di danno.

- **PERSONA RESPONSABILE** (per i prodotti cosmetici): persona fisica o giuridica designata all'interno della Comunità al fine di garantire che ciascun prodotto cosmetico immesso sul mercato rispetti gli obblighi stabiliti dal pertinente regolamento.(3)

- **PRESTAZIONE (CLAIM):** funzione/i assegnata/e dal Fabbricante al proprio dispositivo medico.

PROCEDURA OPERATIVA STANDARD (POS):

- **RECLAMO:** comunicazione in forma scritta, elettronica o orale che dichiari difetti relativi a identità, qualità, durabilità, affidabilità, sicurezza o prestazioni di un dispositivo medico che è stato immesso sul mercato.(8)

- **REQUISITI ESSENZIALI:** requisiti di sicurezza e di efficacia che devono essere soddisfatti dai dispositivi medici e dai relativi sistemi di produzione, al fine di non compromettere lo stato clinico e la sicurezza dei pazienti, la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, se utilizzati alle condizioni e per i fini previsti. Tali requisiti sono individuati nell'Allegato I del Decreto Legislativo n. 37/10 di modifica del Decreto Legislativo n. 46/97 e sono suddivisi in due parti: la prima dedicata ai requisiti generali, rivolti alla sicurezza intrinseca dei dispositivi medici, la seconda rivolta agli aspetti progettuali e costruttivi del dispositivo.

- **RICHIAMO:** rimozione/ritiro sistematico dal mercato - da parte del Fabbricante - di uno o più lotti di prodotto immessi in commercio, per motivi connessi con le caratteristiche di prestazione e/o sicurezza.

- **RISCHIO:** combinazione della probabilità del verificarsi di un danno e severità di tale danno.

- **SISTEMA DI QUALITÀ:** sistema che permette ad un'organizzazione di dimostrare la sua capacità di fornire dispositivi medici e relativi servizi, conformi ai requisiti dei clienti e ai requisiti regolamentari applicabili a tali dispositivi medici.(8)

- **SOSTANZA:** ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:
1) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;
2) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;
3) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;
4) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi.

- **STUDI DI STABILITÀ:** test finalizzati a verificare come nel tempo, sotto l'influenza di una varietà di fattori ambientali, le caratteristiche di qualità di un prodotto cambino ed a stabilirne, quindi, il periodo di validità e le condizioni più idonee di conservazione.

- **VALIDITÀ (SHELF LIFE):** periodo di tempo durante il quale ci si aspetta che le caratteristiche di prestazione e sicurezza del dispositivo medico rimangano inalterate, quando esso è conservato nelle condizioni raccomandate in etichetta. Sulla base di tale periodo si determina la data di scadenza del prodotto.

Riferimento per le definizioni:

1) Decreto Legislativo 25 gennaio 2010 n. 37
2) *Manual on borderline and classification in the community - Regulatory framework for medical devices* - Version 1.13 (10-2012)
3) Regolamento (CE) n. 1223/2009
4) Decreto Legislativo 21 maggio 2004 n. 169
5) Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219
6) OECD (*international guidelines for testing chemicals)* Principles on Good Laboratory Practice
7) UNI CEI EN ISO 14971:2012
8) UNI CEI EN ISO 13485:2012

BIBLIOGRAFIA

The "Blue Guide" on the implementation of EU product rules 2014 DOI: 10.2769/9091

Decreto Legislativo 25 gennaio 2010 n. 37

"Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi"

Decreto Legislativo 24 febbraio 1997 n. 46

"Attuazione della direttiva 93/42/CE, concernente i dispositivi medici"

Decreto Legislativo 21 maggio 2004 n. 169

"Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari"

Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219

"Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE"

Decreto Legislativo 06 aprile 2005 n. 67

"Attuazione della direttiva 2003/32/CE concernente i dispositivi medici fabbricati con tessuti di origine animale"

Decreto Legislativo 26 maggio 1997 n. 155

"Attuazione delle direttive 93/43/CEE e 96/3/CE concernenti l'igiene dei prodotti alimentari"

D.M. 19 maggio 2000

"Limiti massimi di residui di sostanze attive dei prodotti fitosanitari tollerati nei prodotti destinati all'alimentazione. (Recepimento delle direttive n. 97/41/CE, n. 1999/65/CE e n. 1999/71/CE)"

D.M. 9 luglio 1987 n. 328

"Criteri di massima in ordine all'idoneita' dei locali e delle attrezzature delle officine di produzione dei cosmetici"

D.M. 21 marzo 1973

"Disciplina igienica degli imballaggi, recipienti, utensili, destinati a venire in contatto con le sostanze alimentari o con sostanze d'uso personale"

D.M. 15 novembre 2005

"Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro"

Circolare del Ministero della Sanità n. 84 del 28 dicembre 1977

Circolare del Ministero della Salute - 27 Luglio 2004

Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici

Regolamento CE 852/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sull'igiene dei prodotti alimentari

Regolamento CE n. 466/2001 della Commissione dell'8 marzo 2001 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari

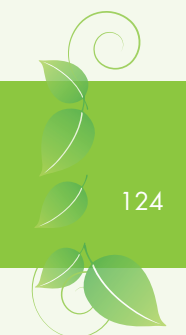
Regolamento (UE) n. 10/2011 della Commissione del 14 gennaio 2011 riguardante i materiali e gli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari

Direttiva 98/79/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro

Direttiva 90/385/CEE del Consiglio, del 20 giugno 1990, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi

OECD Principles on Good Laboratory Practice

UNI CEI EN ISO 14971:2012

"Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici"

UNI EN ISO 9001:2008

"Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti"

UNI CEI EN ISO 13485:2012

"Dispositivi medici - Sistemi di gestione per la Qualità - Requisiti per scopi regolamentari"

Serie UNI EN ISO 22442

"Dispositivi medici che utilizzano tessuti animali e loro derivati"

Serie UNI EN ISO 10993

"Valutazione biologica dei dispositivi medici"

UNI CEI EN ISO 14971:2012

"Dispositivi Medici - Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici"

UNI EN ISO 15378:2011

"Materiali di imballaggio primario per prodotti medicinali - Requisiti particolari per l'applicazione della ISO 9001:2008, con riferimento alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP)"

UNI EN ISO 22716:2008

"Cosmetici - Norme di Buona Fabbricazione (GMP) - Linee guida sulle norme di buona fabbricazione"

ISO/IEC 17025:2005

"Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura"

UNI EN ISO 19011:2012

"Linee guida per audit di sistemi di gestione"

Serie EN ISO 17665

"Sterilizzzione di prodotti sanitari - Vapore"

Serie UNI CEN ISO/TS 11135

“Sterilizzzione di prodotti sanitari - Ossido di Etilene”

Serie UNI EN ISO 11137 Parti 1, 2, 3

“Sterilizzazione per irradiazione - Irradiazione”

Serie UNI EN ISO 13408

“Trattamento asettico dei prodotti sanitari”

UNI EN ISO 14160:2011

“Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Agenti sterilizzanti chimici liquidi per dispositivi medici monouso che utilizzano tessuti animali e loro derivati - Requisiti per la caratterizzazione, lo sviluppo, la convalida ed il controllo di routine di un processo di sterilizzazione per dispositivi medici”

Serie UNI EN ISO 11607

“Confezionamento per dispositivi medici sterilizzati terminalmente”

Serie UNI EN 868

" Confezionamento per dispositivi medici sterilizzati terminalmente”

UNI EN ISO 14155:2012

“Valutazione clinica per i dispositivi medici per soggetti umani - Buona Pratica Clinica”

CEN EN 1186-4:2002

“Materiali e articoli in contatto con gli alimenti - Materiali plastici - Parte 4: Metodi di prova per la migrazione globale in olio d’oliva da cellule”

CEN EN 1186-5:2002

“Materiali e articoli in contatto con gli alimenti - Materiali plastici - Parte 5: Metodi di prova per la migrazione globale in simulanti acquosi da cellule”

CEN EN 13130-1:2004

"Materiali e articoli in contatto con gli alimenti - Materiali plastici soggetti a limitazione - Parte 1: Guida ai metodi di prova per la migrazione specifica delle sostanze dai materiali plastici agli alimenti ed ai simulanti dei prodotti alimentari, determinazione delle sostanze nei materiali plastici e selezione delle condizioni di esposizione ai simulanti"

Serie ISO TS 19218

"Dispositivi medici - struttura gerarchica di codifica degli eventi avversi"

European Pharmacopoeia Ed. 7

Farmacopea Omeopatica Ufficiale Tedesca (Homöopathisches Arzneibuch, HAB1)

Farmacopea Ufficiale Italiana Ed. XII

EMA: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V - Risk management systems

Manual on borderline and classification in the community - Regulatory framework for medical devices - Version 1.13 (10-2012)

Direzione Generale dei farmaci e Dispositivi Medici (Ministero della Salute)

"Dispositivi Medici - Aspetti Regolatori e Operativi"- II edizione 2010

Rapporto ISTISAN 12/30 (Istituto Superiore di Sanità)

"Elementi di valutazione e discernimento tra dispositivo medico e medicinale"

Guideline ICH Q1A(R2)

"Stability testing of new drug substances and products"

Guideline ICH Q1E

"Evaluation of stability data"

Guideline ICH Q7

"Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients"

Guideline ICH Q9

"Quality risk management"

WHO Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms

EudraLex - Volume 4

"Good manufacturing practice (GMP) Guidelines"

Guidelines IPEC - PQG

(International Pharmaceutical Excipients Counsil Europe- Pharmaceutical Quality Group)

WHO/FAO -"Food Safety Risk Analysis" 2006

Recommendation NB-MED/2.7/Rec.1

"Clinical investigation, Clinical evaluation"

Guidance MEDDEV 2.1/3 rev. 3 - Dicembre 2009

"Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating,as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative"

Guidance MEDDEV 2.7/1 rev. 3 - Dicembre 2009

"Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies"
Appendix 1 - Dicembre 2008: "Clinical evaluation on coronary stents"

Guidance MEDDEV 2.7/2 - Dicembre 2008

"Guide for Competent Authorities in making an assessment of clinical investigation notification"

Guidance MEDDEV 2.7/3 - Dicembre 2010

"Clinical investigations: serious adverse event reporting - SAE reporting form"

Guidance MEDDEV 2.7/4 - Dicembre 2010

"Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies"

Guidance MEDDEV 2.12/1 rev. 8 - Gennaio 2013

"Medical Devices Vigilance System"

Guidance MEDDEV 2.12/2 rev. 2 - Gennaio 2012

"Post Market Clinical Follow-up studies"

Dichiarazione di Helsinki (World Medical Associaciation - 1964) - Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani

Convenzione di Oviedo (Consiglio d'Europa - 1997) - Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina (Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina)

http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/legislation/nb/en98-79-ec.pdf

http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=directive.main

http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainterna.jsp?id=9&menu=conformita

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000217.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9e